

Radikalcyklisering vid syntes av polycykliska indoler och pyrroler

Anneka Tuomola

Pro gradu

Helsingfors Universitet

Kemiska institutionen

Laboratoriet för svenskspråkig undervisning

April 2008

Innehållsförteckning

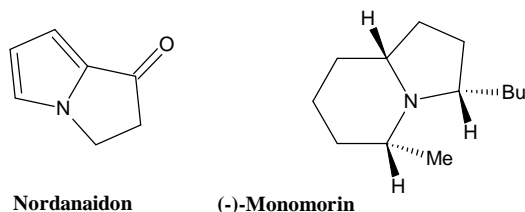
1. Inledning	3
2. Tributyltennhydrid	17
2.1. Reaktionsförhållanden och mekanismen.....	17
2.1.1. Använda lösningsmedel.....	17
2.1.2. Använda initiatorer.....	17
2.1.3. Använda prekursorer.....	18
2.1.4. Reduktion kontra cyklisering.....	19
2.1.5. Tävlade cykliseringar.....	20
2.1.6. Radikaltranslokeringar.....	24
2.1.7. Homolytiska aromatiska substitutioner.....	24
2.1.8. Homolytiska aromatiska <i>ipso</i> -substitutioner	27
2.1.9. Grupper som spjälkts under Bu ₃ SnH-medierade radikalreaktioner.....	28
2.2. Tributyltennhydridmedierade cykliseringar	29
2.2.1. De reaktiva Bu ₃ SnH-medierade cykliseringarna.....	29
2.2.2. De oxidativa Bu ₃ SnH-medierade cykliseringarna: homolytiska aromatiska substitutioner	37
2.2.2.1. Cykliseringar där indolylradikaler adderas till andra aromaters π -system	37
2.2.2.2. Cykliseringar där olika radikaler adderas till indolers och pyrrolers π -system.....	42
2.2.2.3. Cykliseringar med <i>ipso</i> -substitution.....	66
2.2.3. Övriga Bu ₃ SnH-medierade cykliseringar.....	70
3. Hexabutylditenn	80
3.1. Reaktionsförhållanden och mekanismen.....	80
3.2. Hexabutylditennmedierade cykliseringar.....	80
4. Tris(trimetylsilyl)silan	91
4.1. Reaktionsförhållanden och mekanismen.....	91
4.2. Tris(trimetylsilyl)silanmedierade cykliseringar	93

5. Tributylgermaniumhydrid	98
5.1. Reaktionsförhållanden och mekanismen	98
5.2. Tributylgermaniumhydridmedierade cykliseringar	99
6. Andra radikalcykliseringsmetoder	100
6.1. Metyl- eller etylradikaler som mediatorer i cykliseringar av brom- eller jodprekursorer.....	100
6.1.1. Järn(II)sulfat och väteperoxid i DMSO	101
6.1.2. Dicumylperoxid.....	104
6.1.3. Trietylboran och syre	106
6.2. Ett nickelkomplex som mediator i cykliseringar av jodprekursorer	106
6.3. Mangan(III)acetat som mediator i cykliseringar av malonatprekursorer	109
6.4. Silver(I)-joner som mediatorer i en cyklisering av en α -ketokarboxylsyraprekursor.....	116
6.5. Samarium(II)jodid som mediator i cykliseringar av aldehydprekursorer.....	117
6.6. Tosylradikaler och bensensulfonylradikaler som mediatorer i cykliseringar av alken- och alkynprekursorer	118
6.6.1. Natriumarensulfinater och koppar(II)acetat i myr- eller ättiksyra.....	118
6.6.2. <i>Se</i> -fenyl- <i>p</i> -toluensulfonat	123
6.7. Xanthater som radikalprekursorer	125
6.8. En fenylselenokarbonylprekursor som faller sönder utan mediering	128
7. Sammanfattning	130
8. Diskussion	131
9. Akronymer	133
10. Referenser	134

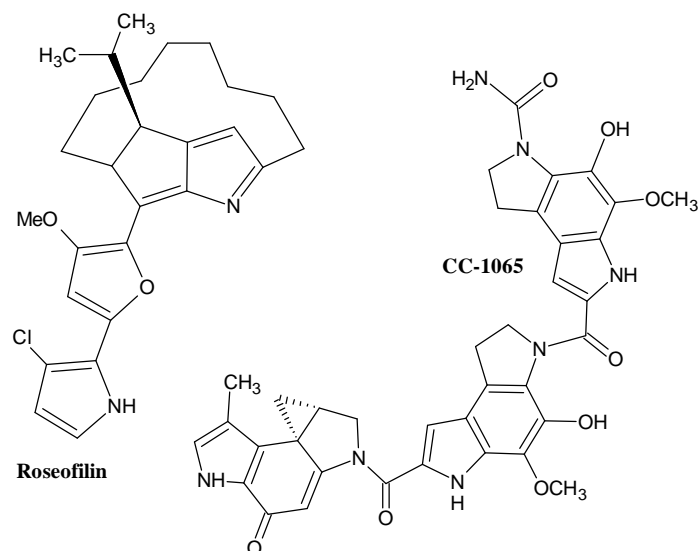
1. Inledning

Många sammansmälta pyrroler och indoler är biologiskt aktiva substanser som isolerats främst från växter och mikroorganismer. Speciellt pyrrol- och indolalkaloider med medicinsk användning har funnit syntetiskt intresse. Några alkaloider som inspirerat till syntes av själva föreningen, skelettet, eller syntetiska analoger presenteras nedan. Ifall att alkaloidens syntes har presenterats i avhandlingen hänvisas till schema- och sidonummer.

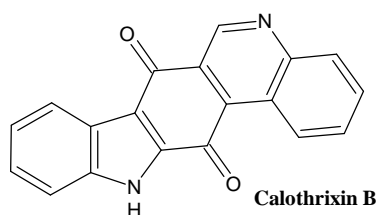
Den enklaste naturprodukten vars syntes diskuteras i schema 31, sida 53 av avhandlingen är ett hanferomon av *Danainae* fjärilar^{1,2}. Också (-)-monomorin och tre av dess diastereomerer har syntetiserats genom reduktion av en tetrahydroindolizin (schema 65 sida 101). Monomorin är ett spårferomon av faraomyran³.



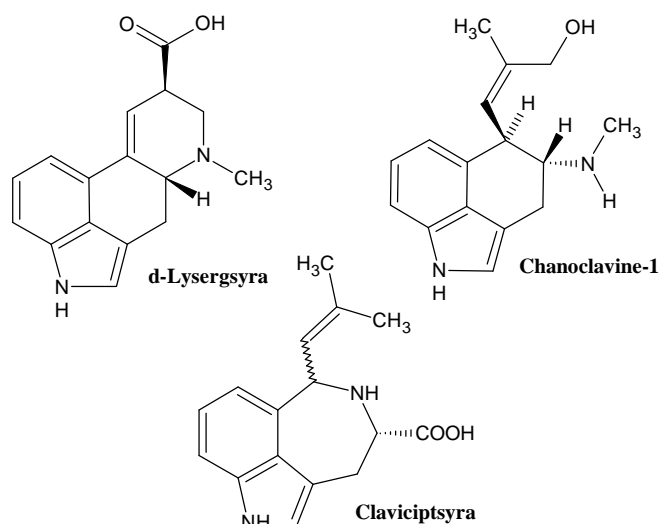
Roseofilin och CC-1065 har isolerats från bakterierna *Streptomyces griseoviridis* respektive *Streptomyces zelensis*. Båda fungerar som antitumör antibiotika dock med annorlunda mekanismer. Roseofilin är en proteinfosfatasinhibitor^{4,5,6}. CC-1065:s cytostatiska verkan baserar sig på en sekvensselektiv bindning till lilla klyftan av dubbelsträngat DNA^{7,8}. Syntes av den vänstra tricykeln till CC-1065 avbildas i schema 12, sida 30. Syntes av de bicykliska kärnan till roseofilin presenteras i schema 18, sida 37.



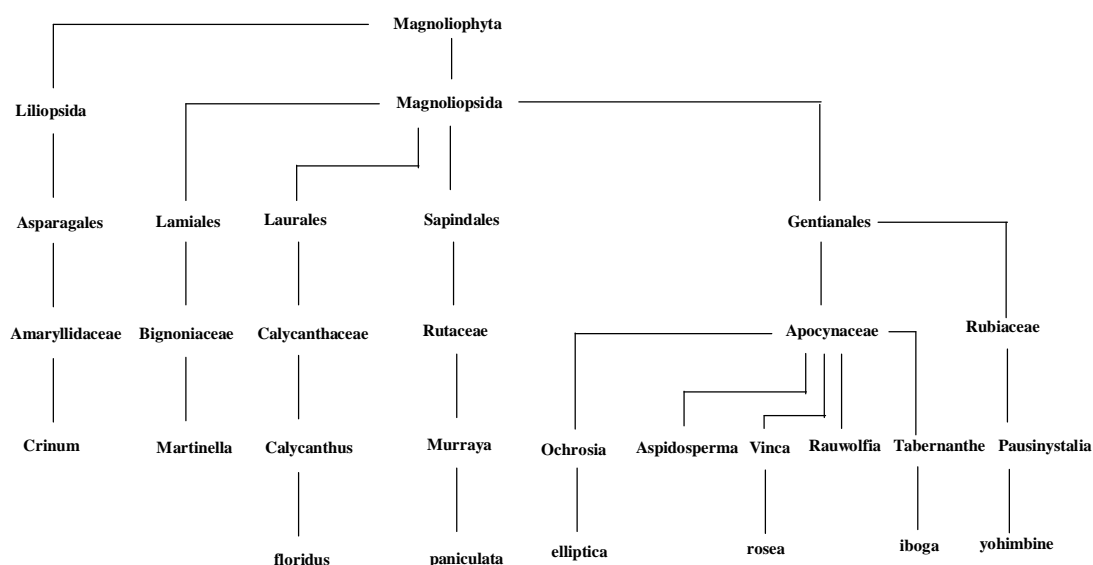
Calothrixin B isolerades i 1999 från cyanobakterier av släktet *Calothrix*. Calothrixin B inhiberar in vitro tillväxt av malaria-parasiten *Plasmodium falciparum*. Föreningen kunde även döda HeLa cancerceller^{9, 10}. Bennisars syntes av Calothrixin B presenteras i schema 61, sida 97.



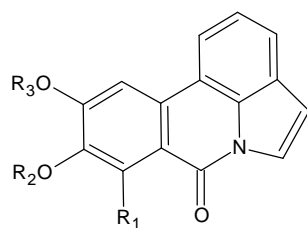
Mikrosvampar speciellt från familjen *Clavicipitaceae* producerar olika ergotalkaloider¹¹. Den kändaste ergotalkaloiden är säkert lysergsyra. Cyklohexa[c,d]indolskelettet som den i Chanoclavine-1 har syntetiserats av Yokoyama (schema 16, sida 35). Också en syntes av cyklohepta[c,d]indoler, med clavicipsyra som exempel, presenteras (schema 86, sida 127). Clavicipsyra har isolerats bland annat från *Claviceps* stam SD 58. Den bildas i små mängder som biprodukt vid svampens syntes av ergotalkaloider från aminosyran tryptofan¹².



De flesta av alkaloiderna som nämns i avhandlingens artiklar har dock isolerats från olika fröväxter. Nedan är en överblick av växterna från vilka alkaloider har isolerats.

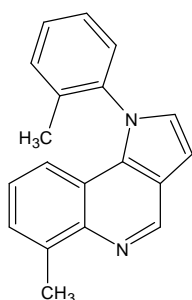


Pyrrolofenantridonalkaloider har isolerats från olika amaryllisväxter och är även kända med namnet *Amaryllidacea*-alkaloider. Pratosin och hippadin har båda isolerats från *Crinum* spp. och syntetiserats av Tsuge och medarbetare (schema 20, sida 38). Hippadin inhiberar reversibelt fertiliteten av hanråttor¹³. Andra pyrrolofenantridonalkaloider som till exempel kalbretorin har visats ha antitumör egenskaper¹⁴.

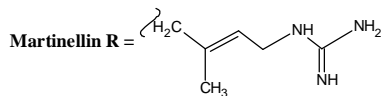
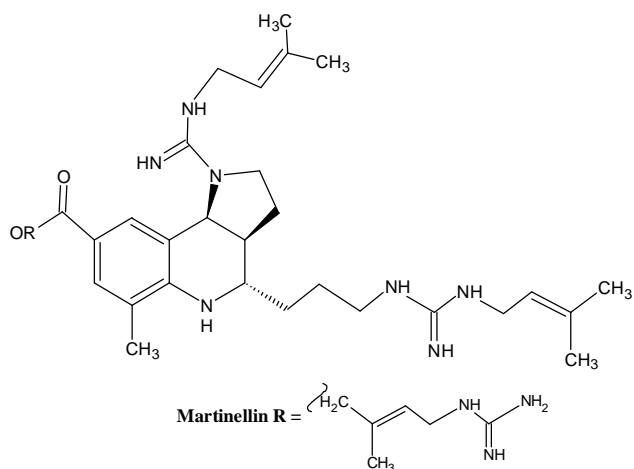


Hippadin $R_1=H, \quad R_2R_3=-(CH_2)-$
Pratosin $R_1=H, \quad R_2=R_3=CH_3$
Kalbrektorin $R_1=OH, R_2R_3=-(CH_2)-$

Martinella alkaloiderna har isolerats från både rotbarken av tropiska lianerna *Martinella iquitosensis* och *M. obovata*. I Sydamerika har saften från rotbarken använts för att bota ögoninflammation^{15, 16}. Martinellin och martinellinsyra fungerar även som bradykinin antagonister^{15, 17}. Escolano och Jones har syntetiserat alkaloidernas tricykliska kärna (schema 26, sida 45). Pyrrolo[3,2-c]kinoloner och dihydroanalogerna har fungerat som reversibla inhibitorer av magens (H^+/K^+)-ATPas^{18, 19}. Bland annat 1-(2-metylphenyl)-6-metylpyrrolo[3,2-c]kinolin har patenterats som inhibitor av magsyrasekretion²⁰.

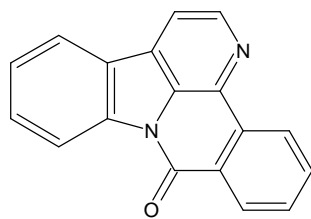


1-(2-metylphenyl)-6-metylpyrrolo[3,2-c]kinolin

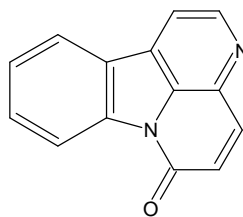


Martinellinsyra R=H

Bensokantinon med eventuella antibakteriella egenskaper har isolerats från kryddbusken *Calycanthus floridus* i 1938²¹. Markgraf och samarbetare har syntetiserat denna alkaloiden (schema 37, sida 64). En annan liknande alkaloid är kantin-6-on som isolerats från roten av *Eurycoma longifolia*. Kantinon har *in vitro* toxicitet mot både bröstcancer (MCF-7) och lungcancer (A-549). Lik calothrixin B har den antimalariaegenskaper, dock svaga, mot *Plasmodium falciparum*²².

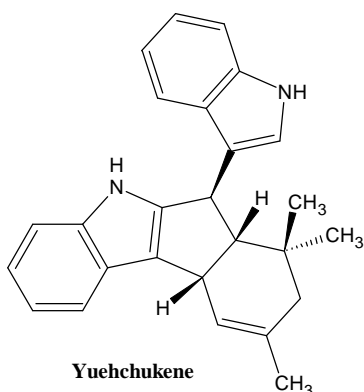


Bensokantinon

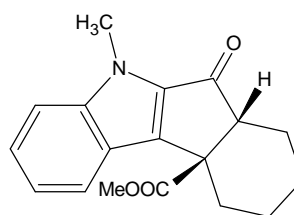


Kantin-6-on

Doftruta, *Murraya paniculata*, är en tropisk vintergrön buske med parfymdoftande vita blommor som kultiveras som dekorativ häck eller inomhusbonsai. Bis-indolalkaloiden yuehchukene (YCK) har isolerats från dess rötter²³. Yuehchukene har både estrogena och anti-estrogena egenskaper. Denna kunde möjligtvis användas till kemoterapibehandling vid bröstcancer^{24,25}. Yuehchuken har också framgångsrikt använts som anti-implantationsmedel till råttor, möss och marsvin²³. Bennasar och medarbetare har syntetiserat en förening med samma hexahydroindeno[2,1-b]indol skelett (schema 58 sida 94). Föreningen visas nedan.



Yuehchukene

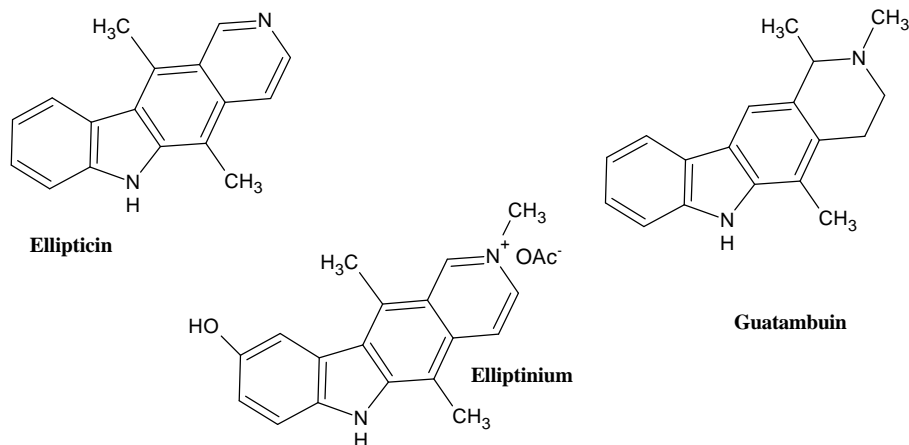


En hexahydroindeno[2,1-b]indol

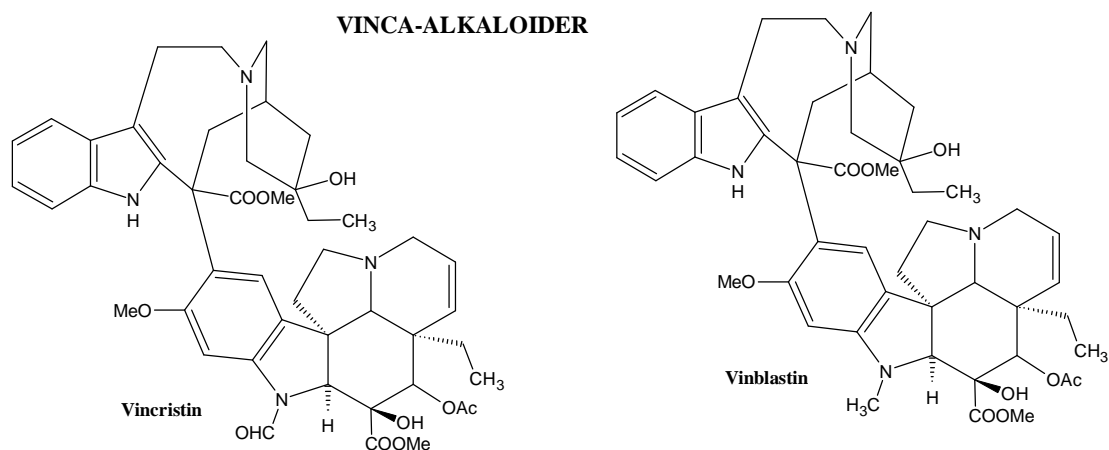
Andra antitumörföreningar, som ellipticinliknande alkaloider, har även varit eftersträfvade syntesmål. Ellipticin har syntetiserats både från imidoylselenider (schema 47, sida 76) och via reduktion av ellipticinkinoner (schema 55 sida 90). Ellipticin har fått sitt namn från *Ochrosia elliptica* en australisk vintergrön buske från vilken den isolerades för första gången i 1959^{26,27}. Sedan dess har den isolerats också från andra *Apocyanaceae* växter. En syntes av den närbesläktade alkaloiden guatambuin från *Aspidosperma* släkten, *Apocyanaceae* familjen presenteras även (schema 48, sida 78).

Ellipticin, som hämmar tumörbildning via DNA interkelatering och inhibering av

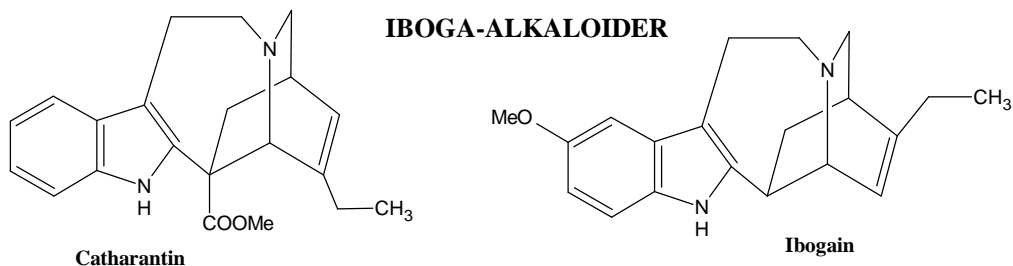
topoisomeras II, är cytotoxisk och löser sig dåligt i vatten vid fysiologisk pH och kan därmed inte användas som ett läkemedel ^{27,28}. Syntetiska analogen elliptinium har använts för att behandla bröstcancer, myeloblastisk leukemi och fasta tumörer ²⁶.



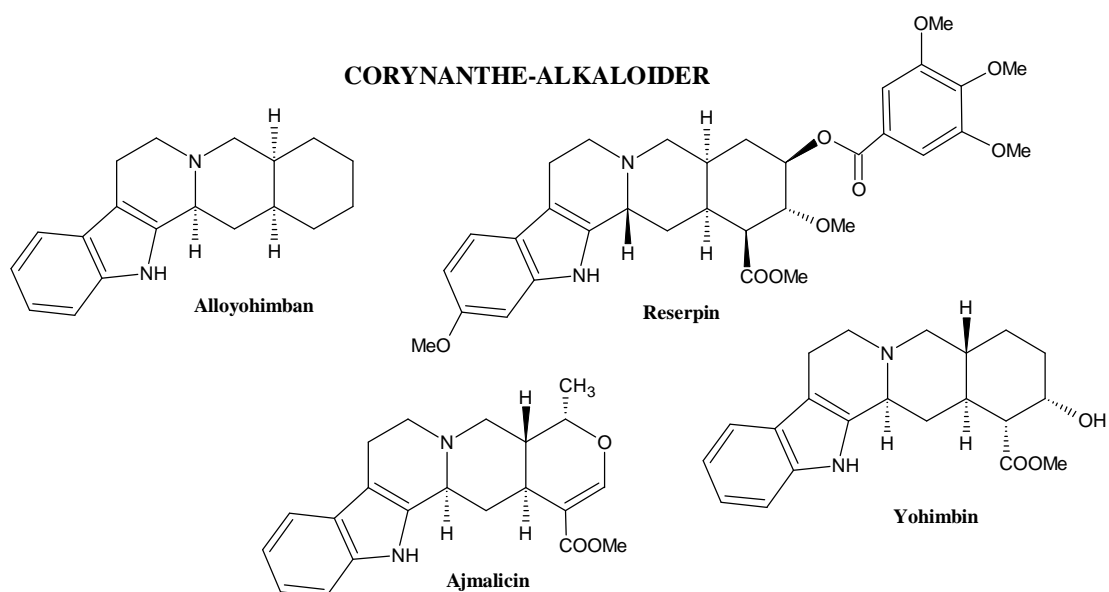
En annan intressant oleanderväxt (*Apocyanaceae*) är Rosensköna *Catharanthus roseus* (tidigare *Vinca rosea*). De två huvudsakliga alkaloiderna vinkristin (Oncovin®) och vinblastin (Velbe®) används som mitoshämmare vid behandling av leukemi, lymfom, bröst- och lungcancer ²⁹. Vinkristin och vinblastin kan syntetiseras via Potiers oxidativa koppling av iboga-alkaloiden catharantin samt *Aspidosperma* alkaloiden vindolin ³⁰.



Bland de över 70 alkaloiderna som har isolerats från *C. roseus* finns även ibogain. Ibogain har fått sitt namn från *Tabernanthe iboga* från vilken den först isolerades i 1901 ³¹. Ibogain har framgångsrikt använts för att behandla opiataddiktion ³². 5',6'-Homologer av ibogastrukturen har syntetiserats (schema 13, sida 31).

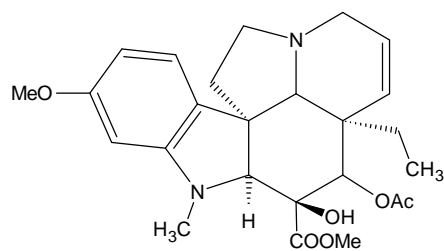


Alloyohimban (eller rauwolskan) samt reserpin och ajmalicin har även isolerats från *C. roseus*. Dock isoleras de vanligtvis från medlemmar av *Rauwolfia* släktet ³³. Reserpin (Serpalan® eller Serpasil®) har lugnande egenskaper och har använts för att behandla psykos och hypertoni. Numera ersätts den ofta av andra läkemedel. Zard och medarbetare har syntetiserat alloyohimban (schema 87, sida 128). Rauwolfia-alkaloider kallas även för Corynanthe-alkaloider från *Pausinystalia yohimbine*, tidigare *Corynanthe yohimbine*.

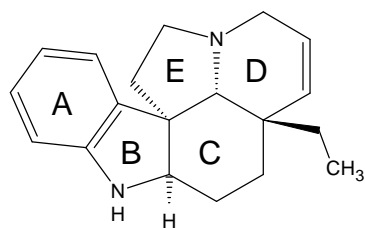


Hilton och medarbetare har syntetiserat ABCE-ringarna till *Aspidosperma*-alkaloider (schema 33, sida 56).

ASPIDOSPERMA-ALKALOIDER



Vindolin

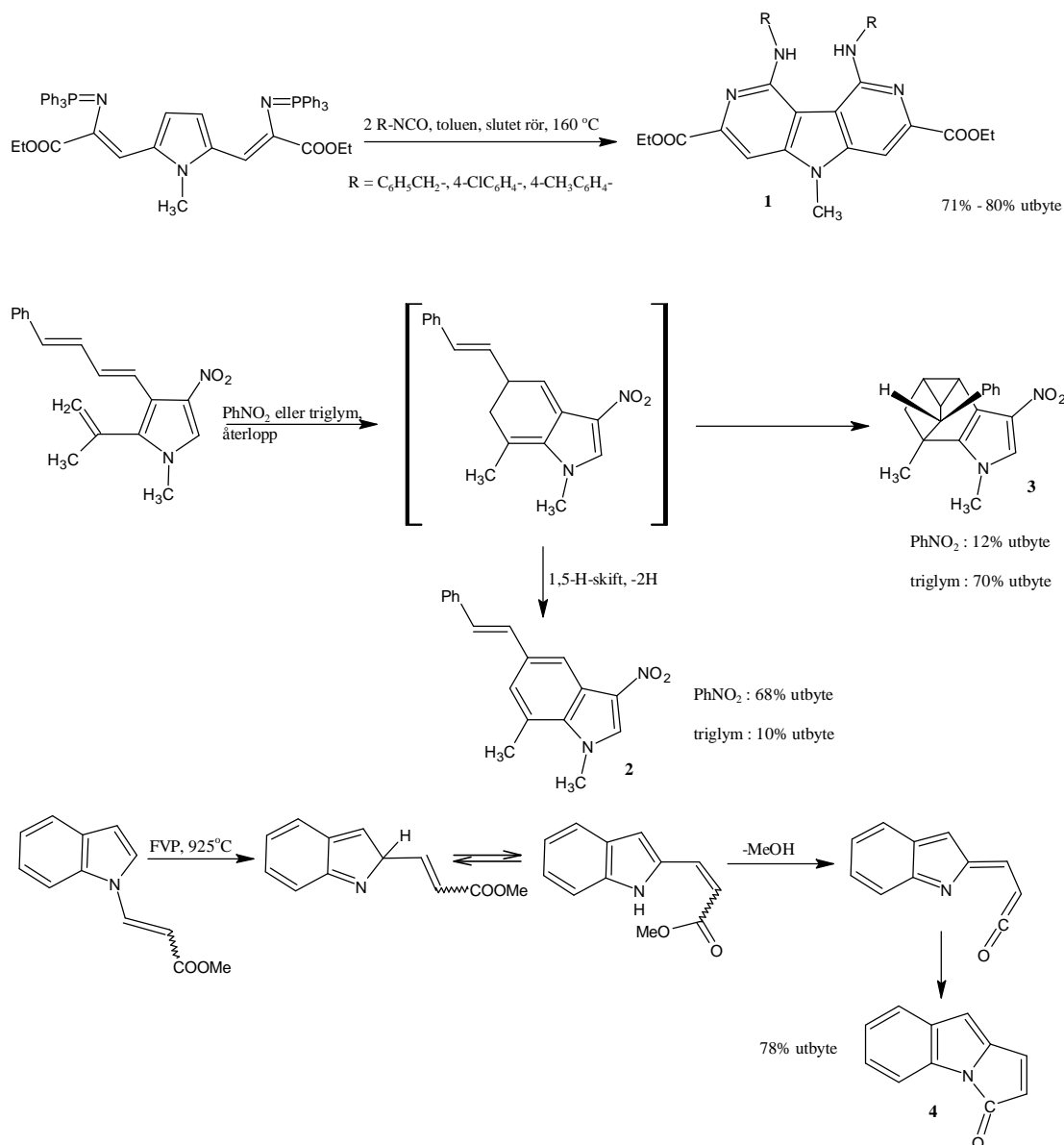


Aspidospermidin

Alkaloidsynteserna som hänvisas till ovan har, som namnet på avhandlingen avslöjar, utförts via radikalcyklisering. Denna syntesmetod blev populär i början av 1990-talet. En litteraturgranskning på radikalreaktioner från 1987 nämnde inte synteser där sammansmälta indoler och pyrroler erhöles. Även halogenprekursorer som krävs för Bu_3SnH -medierade radikalreaktioner användes sparsamt ³⁴. Den första radikalcykliseringen som diskuteras i avhandlingen publicerades i 1988 ⁷.

Bidraget av radikalcyklisering vid syntes av polycykliska pyrroler och indoler har varit stort i de senaste decennierna. Dock har även flera andra metoder för cyklisering till och från pyrroler och indoler utvecklats. Bland dessa kan man notera flera pericykliska reaktioner (schema 1).

Schema 1

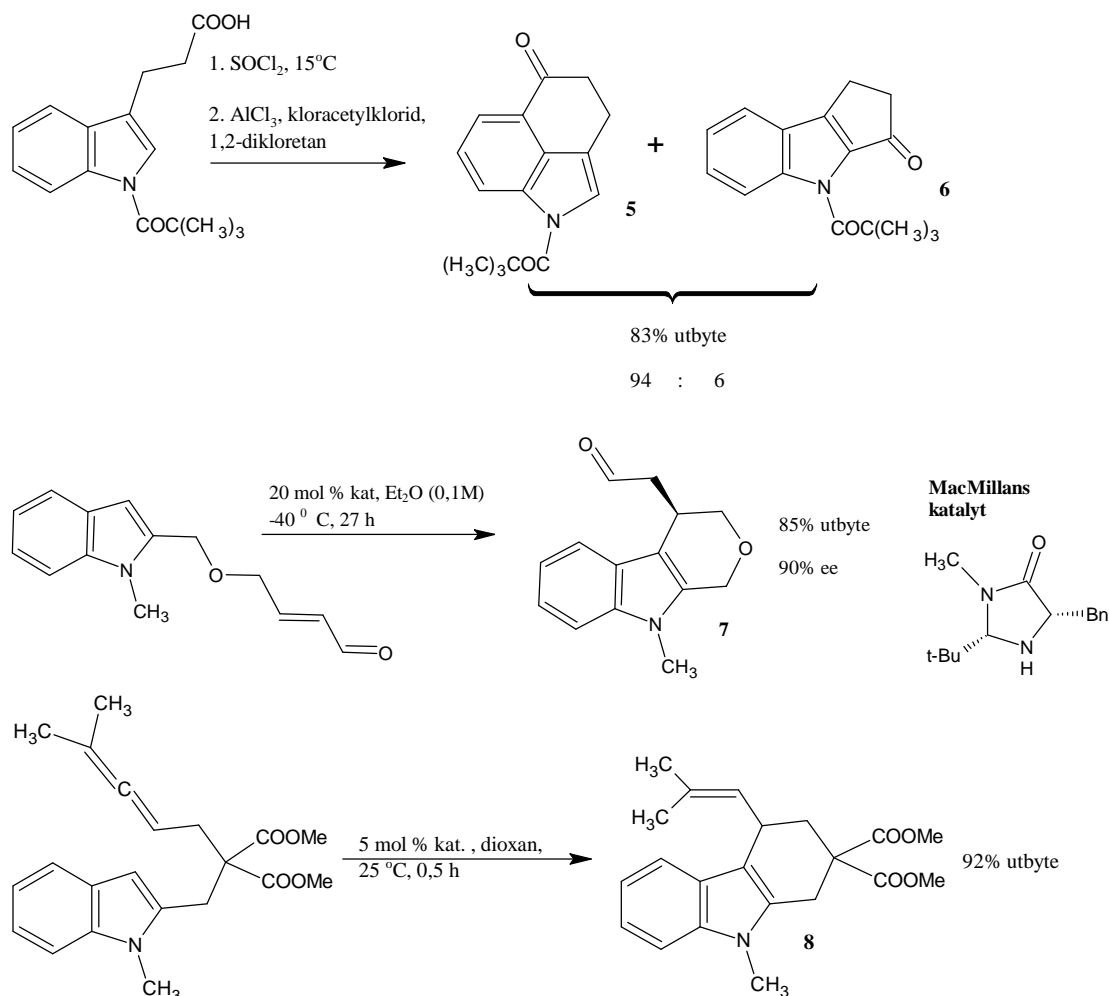


Dipyrido[4,3-b:3',4'-d]pyrrolerna **1** har framställts genom en aza-Wittigreaktion som följs av elektrocyklisk ringslutning³⁵. Upphettnings av föreningen 1-metyl-2-(1-metyletenyl)-4-nitro-3-(4-fenyl-1,3-butadienyl)pyrrol leder till en elektrocyklisk ringslutning som i nitrobenzen via ett 1,5-H-skift och oxidation ger indolen **2** och i triglym genom cykloaddition ger pyrrolen **3**³⁶. Den sammansmälta indolen **4** erhålls från en metyl-N-akryloylindol genom ett 1,5-akrylatskift, ett 1,5-väteskift och efter avspaltning av metanol en pseudopericyklisk elektrocyklisering³⁷.

Olika reaktioner där den elektronrika pyrrolen eller indolen fungerar som nukleofil

har även utvecklats (schema 2 och 3).

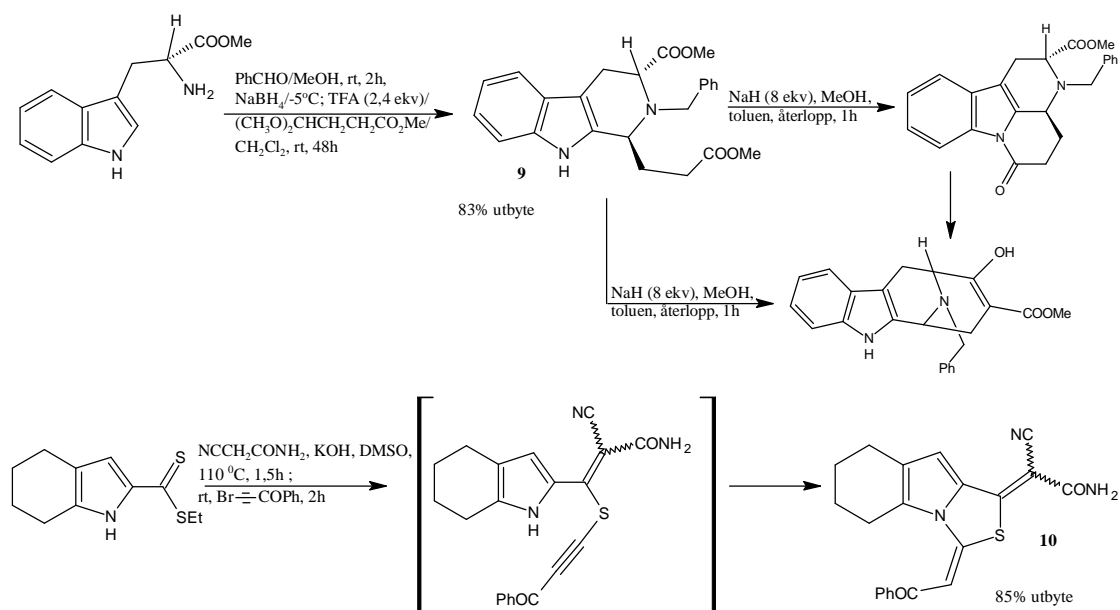
Schema 2



Reaktionen som leder till tricyklerna **5** och **6** är ett exempel på en intramolekylär regioselektiv Friedel-Crafts acylering. Indolen deaktiveras för 2-substitution genom substitution av indolkvävet med den steriskt skrymmande och elektronattraherande trimetylacetylgruppen. Också additiven kloracetylklorid ökar cykliseringens regioselektivitet³⁸. Tetrahydropyrano[3,4-b]indolen **7** bildas via en intramolekylär enantioselektiv Friedel-Crafts-liknande alkylering. MacMillans imidazolidonkatalyt ökade reaktionens effektivitet och enantioselektivitet troligen genom bildning av ett aktiverat imminiumkomplex. 3,5-Dinitrobensoesyra fungerade som cokatalyt³⁹. Också Lewissyra- och metalkatalyserade intramolekylära alkyleringar har utförts. Syntes av **8** till exempel har katalyserats av en 1:1 blandning av $\text{Au}[\text{P}(\text{t-Bu})_2(o-$

bifeny])Cl och silvertriflat. En Au-komplexerad allen bildas troligtvis som intermediär ⁴⁰.

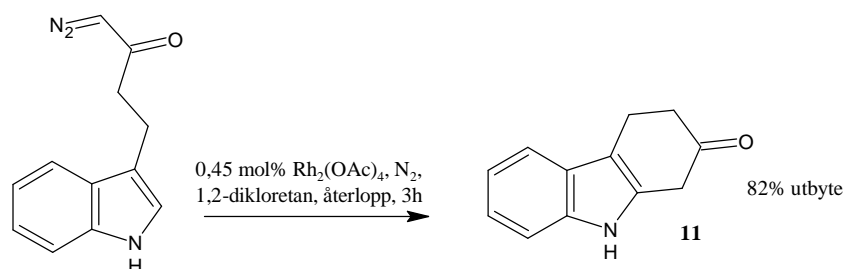
Schema 3



Pictet-Spengler reaktionen har visat sig vara mycket användbar vid syntes av tetrahydrokarboliner. Vid syntes av förening **9** sker bensylering av tryptofanets aminosyrakväve och en asymmetrisk Pictet-Spengler syntes i samma steg. Exempel på fortsatt modifikation av **9** är laktamisering i nästan kvantitativt utbyte och en Dieckmann cyklisering ⁴¹. Också pyrrolkvävet har adderats intramolekylärt till elektronfattiga kolatomer som vid syntes av förening **10** ⁴².

Förutom den guldkatalyserade Friedel-Craftsliknande syntesen av tetrahydrokarbazolen **8** ovan har även andra metallkatalyserade och metallmedierade cykliseringar utförts. Nedan ges ett exempel på en rhodiumkatalyserad insertion av en α -ketokarbenoid till C-2H av en indol (schema 4) ⁴³.

Schema 4



Också Heck-reaktioner, både med katalytiska och stökiometriska palladiummängder, har använts för syntes av sammansmälta pyrroler och indoler. Som cykliseringsprekursorer används då brom- och jodföreningar som även är användbara prekursorer i tributyltennhydridmedierade radikalcykliseringar. Således har Heck-reaktionen utförts som alternativ cykliseringsmetod till den Bu_3SnH -medierade radikalreaktionen i fyra av arbetena som diskuteras i denna avhandling^{30, 44, 45, 46}.

De Bu_3SnH -medierade radikalcykliseringarna, som även kunde ses som metallmedierade cykliseringar, utgör cirka hälften av exemplen på cyklisering till och från pyrroler och indoler som presenteras i denna avhandling. Även radikalcykliseringar medierade av andra grupp-IV-föreningar, olika metallsalter och andra organiska radikaler presenteras. Gemensamt för alla initiatörer är att de reagerar med radikalprekursorer för att åstadkomma reaktantradikalen. Avhandlingen är indelad enligt reagenset som medierar radikalcykliseringen. Tretton olika reagens eller reagenskombinationer presenteras. Cykliseringar med xanthatprekursorer och en fenylselenokarbonylprekursor, som faller sönder och bildar reaktantradikaler utan mediering, diskuteras till slut.

Redan på grund av antalet mediatorer är antalet föreningar som kan radikalcykliseras stort. Till exempel en 1-(4-jodbutyl)indol kan cykliseras med Bu_3SnH och initiatorn AIBN i återloppsskokande toluen, eller varför inte med Fe_2SO_4 och H_2O_2 i DMSO vid 40°C. En dietyl-[2-(1-pyrrolyl)etyl]malonat kan cykliseras med $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ i ättiksyra vid 90 °C och en 1-(4-pentenyl)indol med natriumtoluensulfonat och $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ i 80% ättiksyra vid 90 °C.

Gemensamt för alla radikalcykliseringar är att reaktantradikalen, ofta en alkyl eller en acylradikal, adderas intramolekylärt till en π -bindning. Således kan den bildade ringens storlek varieras på basen av avståndet mellan radikalcentret och π -bindningen. Radikalcyklisering ger vanligtvis 5-, 6- och 7-ringar. Dock har även en 8-ring bildats (schema 14, sida 32). Också substituenten och heteroatomer kan ingå i den cykliserade ringen, som ökar radikalcykliseringens tillämpningar ytterligare. Lämpligt substituerade molekyler kan även delta i tandemreaktioner. Här adderas reaktantradikalen först till en π -bindning, varpå den nybildade radikalen adderas till ytterligare en π -bindning. Två påföljda cykliseringar ger upphov till komplexa föreningar i ett syntessteg. Exempel ges i schema 33 (sida 56), 42 (sida 71) och 47 (sida 76). Också tandemreaktioner där den första radikaladditionen sker intermolekylärt och den andra radikaladditionen leder till cyklisering har utförts.

Radikaladdition kan ske både till alifatiska och aromatiska π -bindningar. De flesta av radikaladditionerna i avhandlingen sker till indolens eller pyrrolens π -system. Då både alkyl- och acylradikaler är nukleofila¹ kräver addition till pyrrol- eller indolringen ofta att elektrontätheten minskas med mesomert elektronattraherande substituenten. Dessa substituenten kan även styra additioner då addition ofta sker till den ändan av π -bindningen som är i β -ställning till substituenten. Vissa substituenten, till exempel tosylgruppen, kan driva till *ipso*-substitution. Radikalcykliseringar är tillämpbara på en enorm mängd prekursorer, både genom tillgång till flera mediatorer och därför att radikalcykliseringar är mycket allmänna reaktioner.

Om radikalcykliseringen kan medieras av flera olika reagens kan mediatorvalet påverka vilken slutprodukt som bildas. Detta ses tydligt vid radikalcykliseringar som medieras av en av de grupp-IV-mediatorerna Bu_3SnH , Bu_6Sn_2 , trimetylsilylsilan eller Bu_3GeH . Mediatorn kan bland annat påverka huruvida reaktionen sker under termodynamisk eller kinetisk kontroll och huruvida den cykliserade radikalen bildar oxiderade eller reducerade slutprodukter. Hur mediatorvalet eller skillnader i andra reaktionsförhållanden påverkar cykliseringsförloppet diskuteras i avhandlingen i detalj.

Radikalcykliseringar är lätt utförbara synteser med enorm tillämpbarhet. Mängden

cykliserbara indol- och pyrrolprekursorer är stor och antalet produkter ännu större.

2. Tributyltennhydrid

Tributyltennhydrid är en mycket användbar radikalmediator som har varit känd de senaste 40 åren. Bu_3SnH är även det överlägset mest använda reagentet vid radikalcykliseringar av pyrroler och indoler. Största nackdelen är dess toxicitet, som förhindrar användning av mediators i stor skala inom farmaceutiska industrin. Mediatoren sönderfaller även avsevärt inom 24 timmar⁴⁷. Svårigheter som kan uppstå vid separering av produkten och tributyltennföreningar kan leda till minskade produktutbyten^{48, 49, 50}. Ett reningssätt har utvecklats där tennföreningar överförs till olösliga filtrerbara polymera organotennfluorider^{51, 52, 53}.

2.1 Reaktionsförhållanden och mekanismen

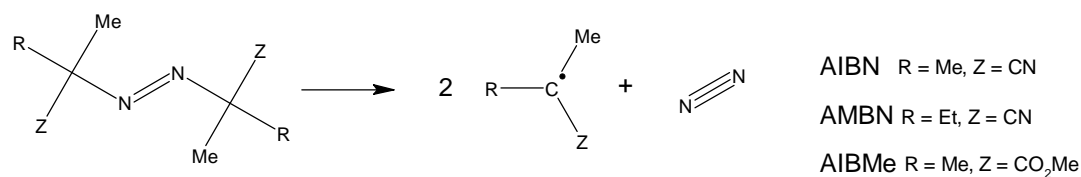
2.1.1. Använda lösningsmedel

Toluen är lösningsmedlet som valts i majoriteten av de Bu_3SnH -medierade cykliseringarna som diskuteras i denna avhandling. Bensen kommer in som tvåa. Andra högkokande aromatiska lösningsmedel, som xylener och mesitylen, har använts för att främja amiders rotameromvandlingar^{54, 55}. Också de icke-aromatiska lösningsmedlen acetonitril och cyklohexan har använts^{1, 56, 57}. Detta för att undvika radikaladdition till det aromatiska lösningsmedlet^{48, 56}.

2.1.2. Använda initiatorer

Som initiatorer är diazininitiatorerna de vanligaste och bland dem 2,2'-azobisisobutyronitril (AIBN) (schema 5). Allin använde även 2,2'-azobis-(2-metylisobutyronitril) (AMBN) och dimetyl-2,2'-azobisisobutyrat (AIBMe) för syntes av sammansmälta pyrroler¹. AMBN är ett bra val för cykliseringar som utförs i cyklohexan då den är lösligare i cyclohexan än AIBN^{1, 48}. Också azobis(cyklohexankarbonitril) (ACCN) har använts som initiator i cykliseringar av karbazoler²¹.

Schema 5



Förutom diazininitiatorerna har även di-*tert*-butylperoxid och trietylboran/ O_2 använts för initiering av Bu_3SnH -medierade reaktioner⁵⁷. I en dihydropyrrolo[1,2-*a*]indol-syntes har Ziegler använt trietylboran som en alternativ initiator vid rumstemperatur⁵⁸. I kinolinsynteser med imidoylradikaler användes trietylboran i ett överskott på 5 till 10 ekvivalenter⁵⁹. Di-*tert*-butylperoxid har bland annat använts som initiator i en Bu_3SnH -medierad syntes av oxindoler då utbytet med initiators AIBN inte var tillfredsställande⁶⁰.

Gemensamt för alla initiatörer är att de sönderfaller lätt, ofta under uppvärmning, varpå de abstraherar Sn-H väteatomen från mediatorsn för att initiera radikalreaktionen. Sönderfall sker emellertid med olika halveringstider. Till exempel AIBN har en halveringstid på 5 minuter vid 100 °C⁶¹, 2 timmar vid 80 °C⁶² och 10 timmar vid 65 °C⁶³. ACCN sönderfaller långsammare med en halveringstid på 10 timmar vid 88 °C⁶³. Di-*tert*-butylperoxid sönderfaller med en halveringstid på 200 timmar vid 100 °C⁶¹. Således kan val av initiator vara av betydelse.

2.1.3. Använda prekursorer

Både jod- och bromföreningar är användbara prekursorer i Bu_3SnH -medierade reaktioner. De är även de överlägset mest använda. Jodprekursorer är reaktiva än bromprekursorer och valet av den "bästa" prekursoren beror på reaktionen ifråga. Vid cykliseringar av 1-(ω -alkenyl)-2-haloindoler fann Jones att jodprekursorerna reagerade snabbt men invecklade produktblandningar erhöles. Bromprekursorer gav bättre utbyten på önskad produkt⁶⁴. Bremner föredrog jodprekursorer⁵⁵.

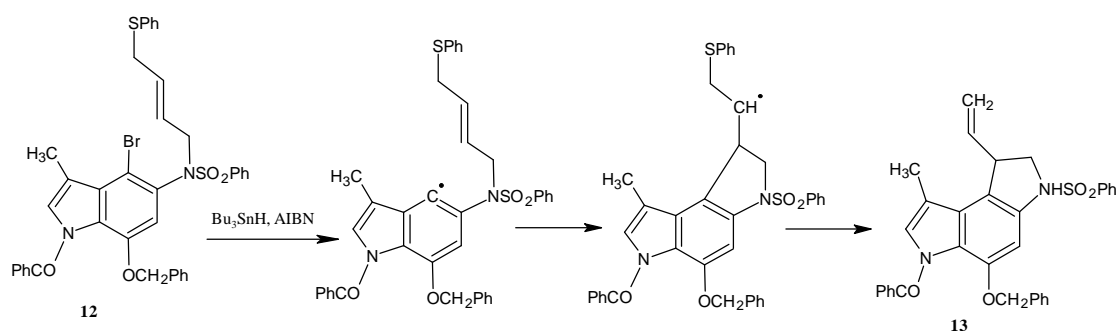
Klorprekursorernas lämplighet varierade. Jones nämner att kloratomen inte $\text{S}_{\text{H}2}$ -abstraherades⁶⁴. Då Bremner använde klorprekursorer kunde kloratomen abstraheras

men den bildade radikalen reducerades direkt ⁵⁵. Markgraf lyckades dock med åtskilliga cykliseringar av klorprekursorer i vilka kloratomen från början befann sig på karbazol-, karbolin- och pyridingrupper ⁵⁷. Markgraf fick ändå bättre utbyten med bromanalogerna.

Fenylselenenylgruppen abstraheras även av tributylstannylradikalen och används av Allin för att bilda acylradikaler från acylfenylselenider ¹. Bennasar använder acylfenylselenidprekursorer för samma ändamål ^{65, 66, 67, 68, 69}. Bowman använde imidoylefenylselenider som prekursorer ⁵⁹. Ofta används även fenylselenenylprekursorer i stället för halogenprekursorer vid cykliseringar av alkylradikaler till imidazoler ⁷⁰ och pyrazoler ⁷¹. Detta förhindrar att S_N2-reaktionen tävlar med radikalcykliseringen. Det dubbelbundna kvävet på azolen substituerar inte fenylselenenylgruppen, som i motsats till halogenerna är en dålig lämnande grupp.

Tributylstannylradikalen borde även S_H2-abstrahera fenylsulfidgruppen. Srinivasan lyckades dock inte med denna abstraktion ⁴⁴. Boger, å andra sidan, lyckades med eliminering av fenylsulfidgruppen i reaktionen i schema 6 nedan ⁷. Detta ledde dock till radikalkombinering så att den exocykliska dubbelbindningen i förening **13** bildades.

Schema 6



2.1.4. Reduktion kontra cyklisering

Efter S_H2-abstraktion av brom- eller jodatomen eller fenylselenenylgruppen med tributylstannylradikalen kan den bildade radikalen, ofta en alkyl eller

heteroarylradikal, ha ett av två öden. Antingen kan den reduceras direkt eller alternativt kan radikalen reagera en eller flera gånger för att bilda nya radikaler, vilka till slut släcks. Vanliga reaktioner är radikaltranslokeringar och cykliseringar.

Reduktionen vid Bu_3SnH -medierade reaktioner sker via abstraktion av Sn-H väteatomen. Då en ny tributylstannylnylradikal bildas hålls kedjereaktionen igång. Lätt kommer man till den slutsatsen att höga Bu_3SnH -koncentrationer kunde leda till att primärradikalen reduceras innan den hinner reagera till exempel i en cykliseringsreaktion. Curran nämner att låga Bu_3SnH -koncentrationer främjar cyklisering⁷². Allin använde acetonitril-cyklohexanlösningsmedelsparet för att främja cyklisering. Då Bu_3SnH löser sig i cyclohexan och AIBN och prekursorerna i acetonitril hålls Bu_3SnH -koncentrationen i acetonitril låg¹.

Crich noterade dock att en långsam Bu_3SnH -tillsatts inte alltid ökade utbytet för cykliserade produkter⁷³. Om den cykliserade radikalen inte abstraherade en väteatom från Bu_3SnH ökade Bu_3SnH -koncentrationen tills en koncentration där reduktion föredrogs uppnåddes. Som radikal med dålig propageringsförmåga nämnde Crich cyklohexadienylradikalen, en starkt delokaliserad π -radikal. Problemet uppkommer i viss mån även för andra π -radikaler. För att sänka på Bu_3SnH -koncentrationen kunde större initiator mängder, portionsvis tillsatta, vara till nytta. Bland annat Miranda och Cruz-Almanza^{74, 75} och Bowman⁵⁹ har använt sig av denna taktik. Synteserna diskuteras på sidorna 50 och 68 respektive 65.

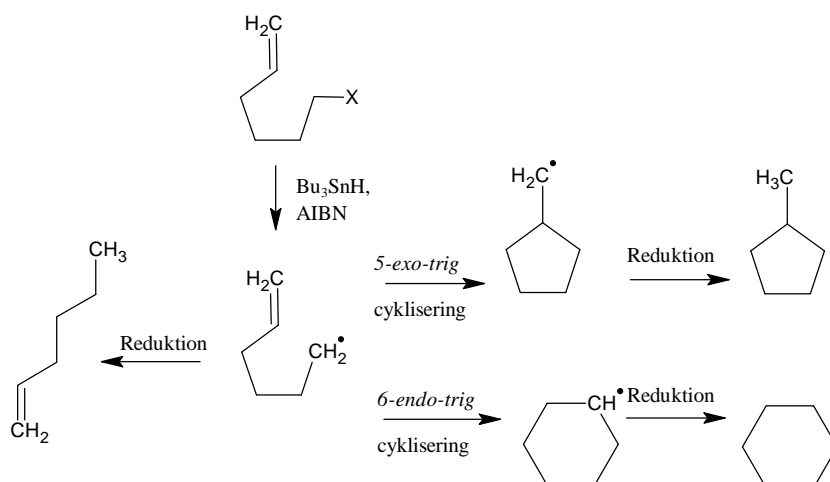
I de flesta av arbetena som följer krävs elektronattraherande grupper för att främja cyklisering över reduktion.

2.1.5. Tävlande cykliseringar

5-Exo-trigonal (*5-exo-trig*) radikalcykliseringar är ofta snabba och tävlar effektivt med både reduktion och cyklisering till 6-ring. Som exempel tas 5-hexenylradikalens radikalreaktioner. *5-Exo-trig* cykliseringen har en hastighetskonstant på $k \sim 10^5 \text{ s}^{-1}$. Den tävlande reduktionen har en hastighetskonstant $k \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Därmed föredras cyklisering över reduktion om Bu_3SnH -koncentrationen hålls under cirka

0,05 M. Hastighetskonstanten för den tävlande *6-endo-trigonal* (*6-endo-trig*) cykliseringen är ungefär en femtandedel av hastighetskonstanten för *5-exo-trig* reaktionen (schema 7)⁶¹.

Schema 7



Radikaladditionen till dubbelbindningen sker enklast om radikalen närmar sig dubbelbindningen vinkelrätt till dess plan. För 5-hexenylradikalen uppnås detta vid *exo*-cyklisering men inte vid *endo*-cyklisering där dubbelbindningen blir en del av den nybildade ringen. I allmänhet sker speciellt *5-exo-trig* cykliseringar snabbt då övergångstillståndet liknar 6-ringens stolkonformation.

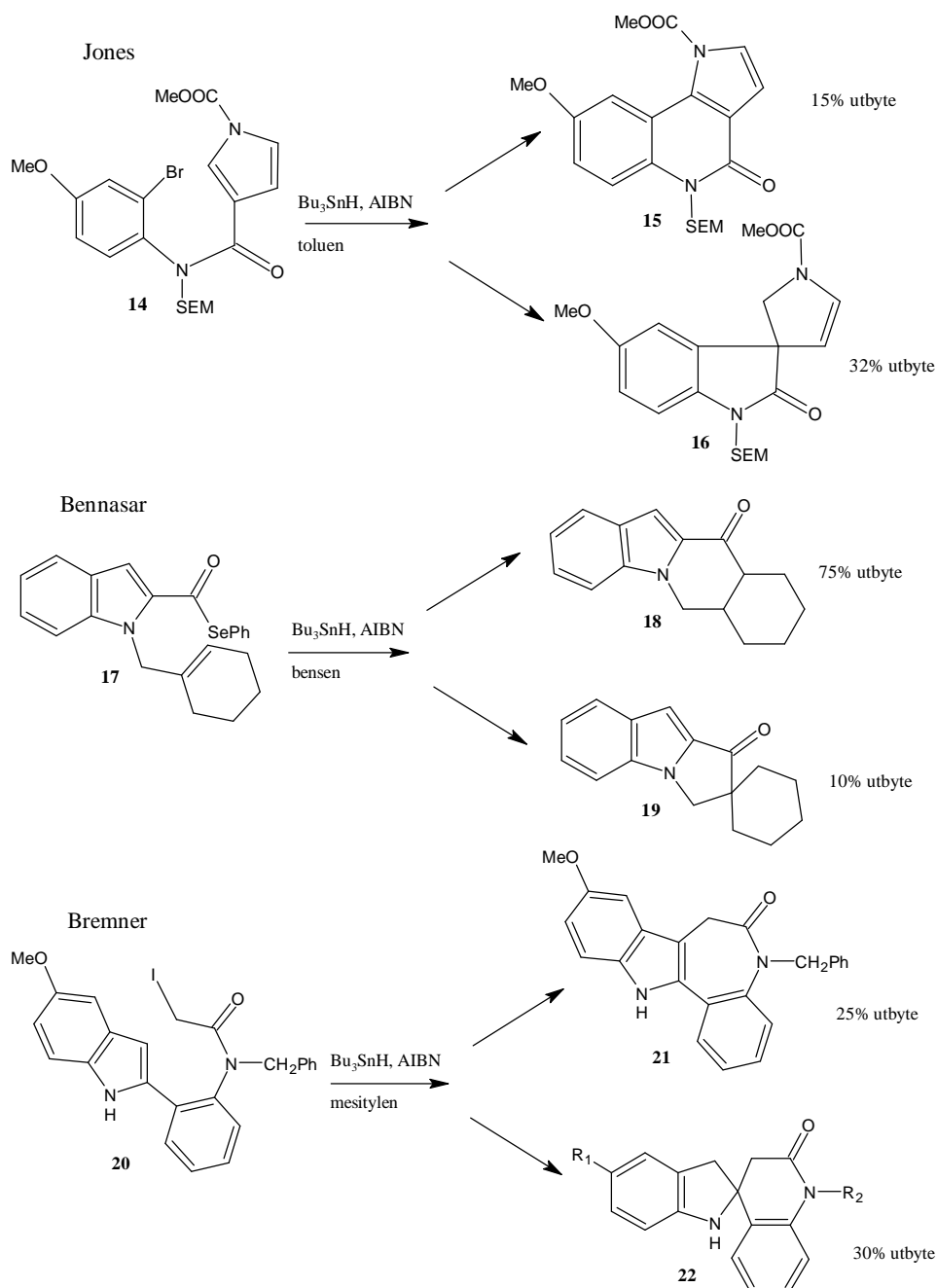
För de Bu_3SnH -medierade reaktionerna som diskuteras här dominerar de förväntade *exo*-cykliseringarna. Anmärkningsvärda undantag finns dock både för cykliseringar där radikaladdition sker till alifatiska och till aromatiska π -bindningar.

En mesomert elektronattraherande grupp på π -bindningen stabiliserar produktradikalen som bildats via addition till β -ställningen. I två skilda arbeten där indolyradikaler adderas till alifatiska dubbelbindningar föredrogs *endo*-cykliseringar på grund av detta^{30, 44}. Arbetena diskuteras på sidorna 30 och 32.

För radikaladditioner där *exo*-cykliseringar ledde till spiroföreningar bildades ofta även föreningar som kunde ha bildats via *endo*-cyklisering. Cykliseringar till

spiroföreningar kallas även för *ipso*-cycliseringar och benämningen används i fortsättningen. Exempelreaktionerna i schema 8 nedan är ur Jones¹⁸, Bennasars⁶⁷ och Bremners arbeten⁷⁶.

Schema 8



I Jones och Bremners arbeten följs *endo*-cyclisering av omaronisering. Bennasars cyclisering i schema 8 följs av reduktion. Enligt Bennasar föredrogs *endo*-cyclisering

i detta fall då *5-ipso-trig* cykliseringshastigheten minskade på grund av dubbelbindningens substitution. Då *endo/ipso*-produktfördelningen hölls relativt konstant, trots variationer i Bu₃SnH-koncentrationen, drog Bennasar slutsatsen att förhållandet avspeglade kinetisk kontroll. Jones, å andra sidan, tyckte att fördelningen på pyrrolo-[3,2-c]kinolonen **15** och spiropyrrolidinyloxindolen **16** antagligen var termodynamiskt betingad. Oxindolen **16** kunde omlagras till pyrrolo-[3,2-c]kinolonen. Produktfördelningen i Jones arbete diskuteras ingående på sida 45. Bremner konstaterar att den sammansmälta indolen i hans arbete kunde ha bildats antingen via *7-endo-trig* cyklisering följt av oxidation eller från spiroföreningen via omlagring följt av oxidation.

För bildning av sammansmälta indoler eller pyrroler är inte *5-exo-trig* cykliseringen, även då den föredras över tävlande reduktion eller *6-endo-trig* cykliseringen, nödvändigtvis den snabbaste *exo*-cykliseringen. Då sammansmälta pyrroler eller indoler bildas kan övergångstillståndet, som liknar 6-ringens stolkonformation, vara svårt att uppnå. I 5-, 6- och 7-*exo-trig* cykliseringar av 1-(ω -alkyl)pyrroler och 1-(ω -acyl)pyrroler spekulerade både Bowman ⁵⁰ och Allin ¹ i om de jämförbart låga utbytena på *5-exo-trig* cykliseringsprodukter berodde på hög ringspänning i övergångstillståndet. År 2002 konstaterar Allin att *5-exo-trig* cykliseringar till alla 5-ring-heteroarener har övergångstillstånd med hög ringspänning och nämner att röntgenkristallografi på withasomnin (4-fenyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo-[1,2-*b*]pyrazol) visar att den alicykliska ringen är fullständigt plan ⁷¹. I senare arbeten förklaras dåliga utbyten på produkter av *5-exo-trig* cykliseringar till heteroarener med denna ringspänning ⁷⁷.

I en cyklisering av 1-(2-propenyl)-7-bromindol föredrogs *6-endo-trig* över *5-exo-trig* cyklisering ⁷⁸. Också Jones spekulerade i om *6-endo-trig* cyklisering i detta fall föredrogs på grund av den höga ringspänningen för övergångstillståndet vid *5-exo-trig* cyklisering. Dock kunde Jones inte utesluta att *5-exo-trig* cykliseringen hade skett varpå den bildade alkylradikalen adderades till *ipso*-positionen för att bilda en cyclopropylintermediär som omlagrades.

2.1.6. Radikaltranslokeringar

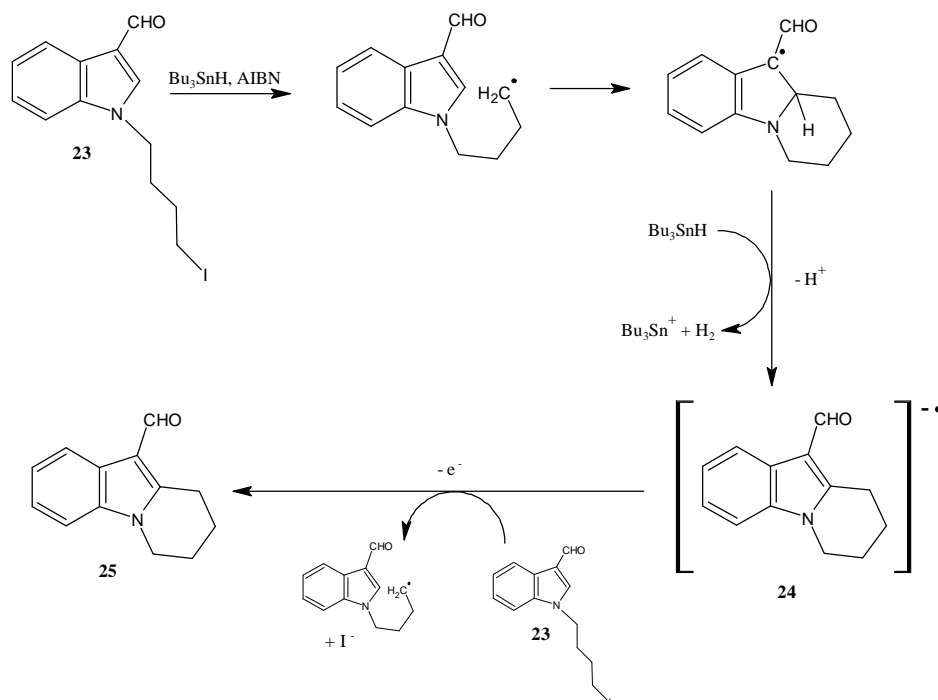
Förutom direkt reduktion eller cyklisering kan aromatiska σ -radikaler även delta i radikaltranslokeringar där alifatiska radikaler bildas. Ett krav är att det finns ett alkylväte på lämpligt avstånd till den aromatiska σ -radikalen. 1,5-H-skift är de snabbaste translokeringsreaktionerna. Till exempel hastighetskonstanter på över 10^8 s^{-1} uppskattas för 2-anilidinylnradikalens 1,5-H-translokeringsreaktion^{60, 72}. I radikalreaktioner utförda av Jones sker även 1,5-H-translokeringar^{54, 56}. Dessa diskuteras från och med sida 55 (schema 32 och 33).

2.1.7. Homolytiska aromatiska substitutioner

Radikaladdition till en aromatisk π -bindning med påföljd omaromatisering av π -radikalen som bildats kallas för en homolytisk aromatisk substitution. I schema 8 är bildning av förening **15** från **14** och **21** från **20** exempel på homolytiska aromatiska substitutioner. Homolytisk aromatisk *ipso*-substitution diskuteras i nästa avsnitt (sida 27). Förslag till mekanismer för omaromatisering av π -radikalen har varit flera. Några mekanismer presenteras nedan.

I 1991 föreslog Bowman en pseudo $S_{RN}1$ -mekanism där radikalkedjan propagerades med hjälp av prekursor⁷⁹. Trots att mekanismen inte verifierades experimentellt togs den väl emot^{15, 80}. Tillämpad på cyklisering av 3-formyl-1-(4-jodbutyl)indol **23** ser mekanismen ut på följande sätt (schema 9)^{81, 82}:

Schema 9



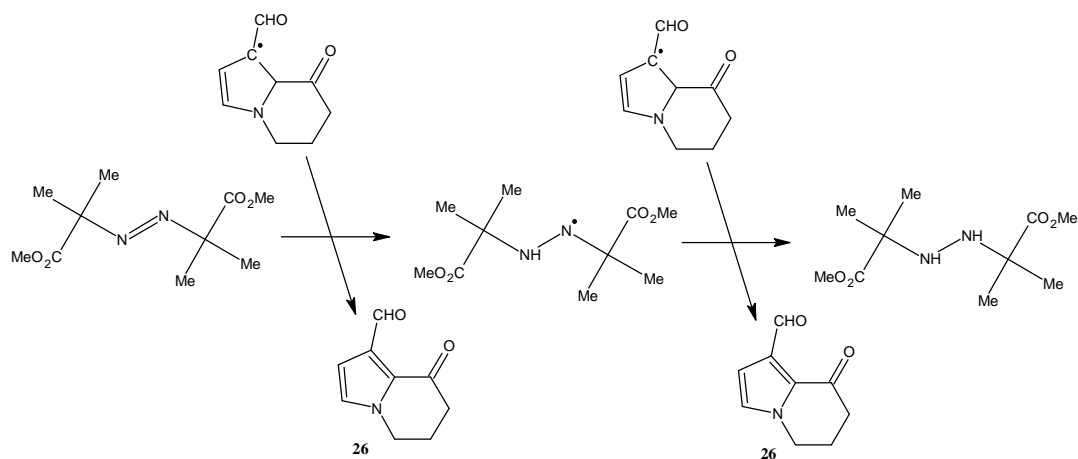
Enligt Bowmans mekanism skulle endast katalytiska initiatormängder krävas. Dock visade det sig i praktiken att AIBN-mängder som krävdes för lyckade cykliseringar ofta var mycket stora. Curran föreslog därmed i 1994 att AIBN möjligtvis även kunde fungera som oxidationsmedel ⁷².

Ännu i 1999 förhöll sig Bowman, som många andra, skeptiskt till Currans förslag ⁵⁰. Bowman nämnde bland annat ett arbete från 1997 av Prabhakar, Lobo och samarbetare där det hade bevisats att 1-cyanocyklohexylradikalen, sönderfallsprodukten av ACCN, inte fungerade som oxidationsmedel vid homolytisk aromatisk substitution av en *o*-brombensylanilin ⁸³. Till pseudo $\text{S}_{\text{RN}}1$ -mekanismens försvar nämnde Bowman även Beckwith och Storeys di-*tert*-butylperoxidinitierade homolytiska aromatiska substitution ⁶⁰. Som författarna tyckte även Bowman att det var mycket osannolikt att di-*tert*-butylperoxid kunde fungera som oxidationsmedel vid omaromatisering.

Dock, när det sedan år 2000 blev aktuellt att påvisa de intermediära radikalanjonerna (till exempel **24**) som borde erhållas från bromprekursorer misslyckades Bowman ⁴⁸. Det blev sedan Allin i samarbete med Bowman som år 2001 isolerade dihydro-

AIBMe och sedan föreslog att diazininitiatorerna fungerade som oxidationsmedel i homolytiska aromatiska substitutionerna i alla fall ¹! Mekanismen presenteras nedan (schema 10):

Schema 10



Åren 2001 och 2002 rapporterades dock även andra intressanta upptäckter. Med tris(trimetylsilyl)silan (TTMSS) som mediator isolerades AIBN-dihydroindolyladdukter ^{65, 66}. Arbetena diskuteras på sida 93. I 2002 isolerade Harrowven kinoliner som deltagit i homolytisk aromatisk substitution med katalytiska AIBN-mängder ⁸⁴. Medan jodprekursorer gav bra utbyten med katalytiska AIBN-mängder var utbytena med bromperkursorer ofta betydligt sämre och Harrowven spekulerade i huruvida omaromatisering skedde med olika mekanismer beroende på prekursorerna ifråga. En studie av mekanismen för homolytisk aromatisk substitution krävdes tydligen i dethär skedet.

Bowman, Beckwith och Storey publicerade en mekanistisk studie i 2004 ⁵⁷. I ett försök cykliserades en anilid till en oxindol med 1,2 ekvivalenter av antingen AIBN eller AIBMe. Dihydrodiazininitiatorer kunde inte isoleras. Däremot bildades endast 0,3 ekvivalenter kvävgas, som tyder på att 0,9 ekvivalenter diazininitiator inte sönderföll enligt schema 5 (sida 18) trots att halveringstiden vid 110 °C är under 5 minuter ⁶¹. Det förblev sannolikt att diazininitiatorerna fungerade som oxidationsmedel. Huruvida oxidation skedde enligt avbildningen i schema 10 eller via elektronöverföring följt av protonöverföring kunde inte fastställas.

Bowman, Beckwith och Storey fann även att radikalerna 2-cyano-2-propyl- och *tert*-butoxi, från sönderfall av AIBN respektive di-*tert*-butylperoxid, abstraherade en väteatom från den intermediära π -radikalen. Det spekulerades även i huruvida peroxiradikalerna $\text{Bu}_3\text{SnOO}\cdot$ och $\text{Me}_2\text{C}(\text{CN})\text{OO}\cdot$, från reaktionerna av $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ och $\text{Me}_2\text{C}\cdot\text{CN}$ med syre, samt etylradikaler, från trietylboranets sönderfall, kunde fungera som väteatomabstraherare.

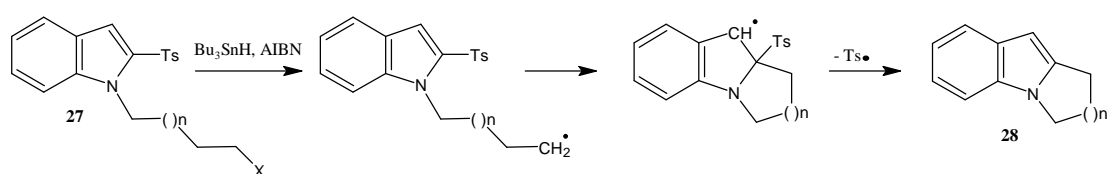
Bennasars AIBN-dihydroindolyladdukter nämndes i mekanistiska studien från 2004 men liknande addukter isolerades inte. Dock isolerades AIBN-addukter av både Bremner, i 2005⁵⁵, och Bowman, i 2007⁵⁹, så homolytisk aromatisk substitution kan även ske via en additions-elimineringmekanism i AIBN-initierade reaktioner.

Klart är att oxidationsmekanismerna är flera och beror både på initiatoren och prekursorerna.

2.1.8. Homolytiska aromatiska *ipso*-substitutioner

Homolytisk aromatisk *ipso*-substitution sker med en allmänt accepterad mekanism. För cyklisering av 1-(ω -haloalkyl)-2-tosylindoler, som utfördes av Caddick i 1993, är mekanismen avbildad i schema 11 nedan⁸⁵. Efter $\text{S}_{\text{H}}2$ -abstraktion av gruppen X sker radikaladdition till en substituerad ställning på den aromatiska ringen. I schema 11 sker omaromatisering då tosylradikalen förloras.

Schema 11



Bowman, som *ipso*-substituerade imidazoler och bensimidazoler, tillägger att den lämnande radikalen är en stark elektrofil som snabbt kan abstrahera en väteatom från Bu_3SnH och på så sätt hålla igång kedjereaktionen^{86, 87}.

Både Caddick och Bowman använde tosyl-, arysulfenyl- och aryltiogrupperna som *ipso*-substituent^{85, 86, 87, 88, 89}. Tosylsubstituerade prekursorer gav ofta de bästa utbytena och både Caddick och Bowman spekulerade i om den elektrofila sulfonylgruppen kunde öka på hastigheten av cykliseringssteget. Miranda och Cruz-Almanza utförde även framgångsrika *ipso*-substitutioner på metylsulfonylsubstituerade pyrroler⁷⁵.

Andra grupper som har *ipso*-substituerats har varit kloratomen i Bowmans fortsatta studier av mediators Bu_3GeH vid cykliseringar till bensimidazoler⁷⁷, en karbmetoxigrupp i ett av Zieglers cykliseringar⁵⁸, och en acetylgrupp i Mirandas och Cruz-Almanzas arbete på cykliseringar till metylsulfonylsubstituerade pyrroler⁷⁵.

På grund av alkyl- eller arysulfonylsubstituenternas elektronattraherande egenskaper kan addition av primärradikalen till en konjugerad position i vissa fall tävla med addition till positionen som tänkts *ipso*-substitueras. Detta ledde till Mirandas och Cruz-Almanzas alternativa *ipso*-substitution av acetylgruppen då 5-acetyl-1-(3-jodpropyl)-2-metylsufonylindol cykliserades (sida 69). Likaså kan det leda till homolytisk aromatisk substitution av 5-ställningen på pyrrolen om den är osubstituerad. Miranda och Cruz-Almanza ger även ett exempel på detta⁷⁵. Också Muchowski isolerade produkter av homolytisk aromatisk substitution trots att tosyl- och metylsulfonylsubstituerade pyrrolerna som cykliserades även skulle ha kunnat *ipso*-substitueras (sida 43)⁸⁰.

2.1.9. Grupper som spjälkts under Bu_3SnH -medierade radikalreaktioner

De 2-tosyl- eller 2-metylsulfonylsubstituerade 1-(*o*-brombensyl)- och 1-(4-brombutyl)pyrrolerna i Muchowskis arbete, som cykliserades via homolytisk aromatisk substitution till C5 på pyrrolen, kunde sedan ännu desulfonyleras. För att vidare undersöka reduktiva desulfonyleringar utsattes sedan olika 2-sulfonylpyrroler för Bu_3SnH /AIBN-förhållandena. Sulfonylgruppen spjälktes i åtta olika försök⁸⁰.

Också andra substituent^{er} har spjälkts under Bu_3SnH -mediering, antingen reduktivt, så att substituenten ersätts med en väteatom, eller oxidativt, så att en dubbelbindning

bildas vid spjälkning av substituenten. Exempel på den förstnämnda är spjälkning av N-S-bindningen av en 1-fenylsulfonylindol⁹⁰, spjälkning av N-C-amidbindningen av 9-arylkarbonylkarboliner²¹ och en 1-alkenylkarbonylindol⁴⁵ och spjälkning av 2-formylgruppen på 2-formyl-1-(3-phenylselenyl)propyl-1*H*-imidazol⁵⁰.

Ett exempel på bildning av en dubbelbindning som leder till spjälkningar av en fenyltiogrupp ges av Boger i schema 6 (sida 19). En propylradikal (eller propen) har spjälkts för att erhålla en aromatisk produkt⁵⁹.

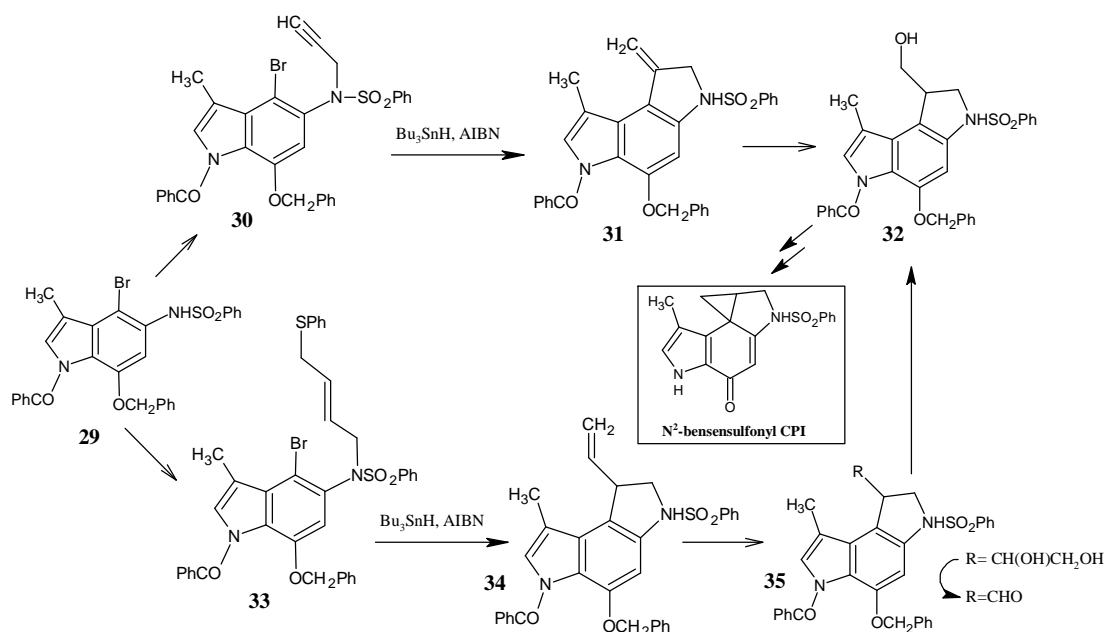
2.2. Tributyltennhydridmedierade cykliseringar

På grund av antalet Bu₃SnH-medierade reaktioner har följande indelning gjorts. De reduktiva reaktionerna diskuteras först. Här adderas indolyl- och pyrrolylradikaler till alifatiska π -bindningar varefter den cykliserade intermediären adderar en väteatom. Sedan diskuteras de homolytiska aromatiska substitutionerna. Först presenteras några cykliseringar där indolyl- och pyrrolylradikaler adderas till aromatiska π -bindningar, sedan behandlas intramolekylära additioner till indolers eller pyrrolers π -bindningar. De homolytiska aromatiska *ipso*-substitutionerna diskuteras skilt. Slutligen diskuteras fem arbeten där cykliseringar varken sker direkt från eller till en indol eller en pyrrol men från eller till en mycket närliggande grupp. Till exempel Bennasars cykliseringar av indolylacylradikaler⁶⁵⁻⁶⁹ diskuteras i detta avsnitt. Inom avsnitten diskuteras arbetena oftast i kronologisk ordning.

2.2.1. De reduktiva Bu₃SnH-medierade cykliseringarna

Första syntesen där en indolylradikal adderas till alifatiska π -bindningar utfördes av Boger i 1988 som del av en totalsyntes av antitumör-antibiotikan CC-1065⁷. Utgående från förening **29**, via radikalcykliserade mellanprodukter, syntetiserades tricykeln **32** (schema 12). Denna överförs lätt till N²-bensensulfonyl CPI som används vid syntes av CC-1065 antibiotikans vänstra del. Strukturen på CC-1065 presenterades i inledningen (sida 4).

Schema 12

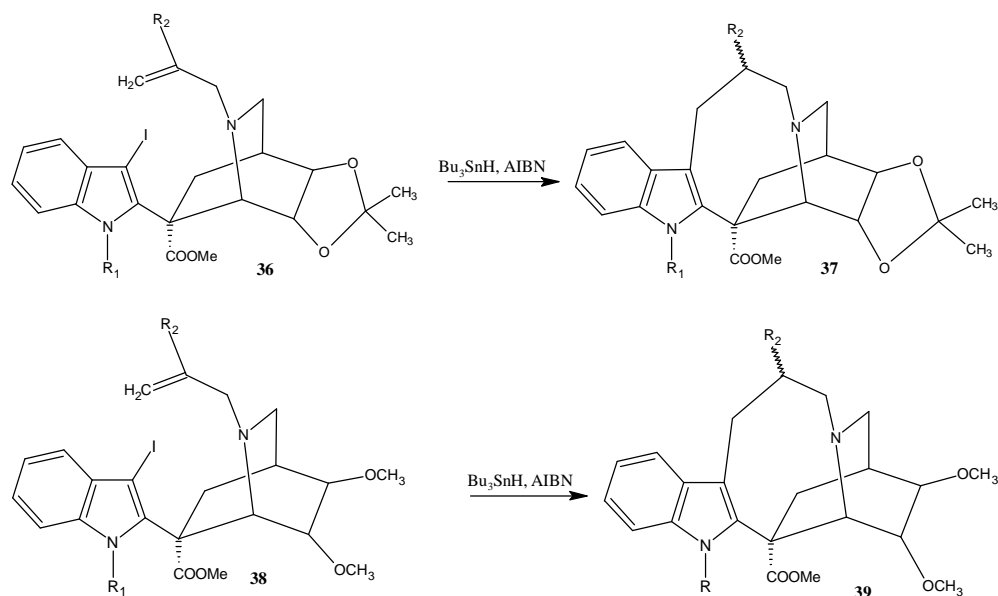


Stegen från förening **30** till **31** och **33** till **34** är *5-exo-digonal* (*5-exo-dig*) respektive *5-exo-trig* radikalcykliseringar. Radikalreaktionerna utfördes genom tillsatts av 2,1 respektive 2,05 ekvivalenter Bu_3SnH och katalytiska mängder AIBN till en bensenlösning av prekursorerna vid rumstemperatur. Återloppsskokning i 4 respektive 2,5 timmar under kvävgasatmosfär ledde till cykliseringsprodukterna. Bu_3SnH -mängderna är jämfört med de flesta andra arbetena stora. För cyklisering av **33** behövs tributylstannylnadikalen både för abstraktion av bromatomen och sedan efter *5-exo-trig* cykliseringen för abstraktion av fenylsulfidradikalen. Mekanismen för klyvning av fenylsulfidgruppen som leder till bildning av en lätt modifierbar 1-vinylsubstituent har redan presenterats i schema 6 (sida 19). Förening **34** bildades med ett ypperligt utbyte på 95%. För *5-exo-dig* cykliseringen av förening **30** är behovet av 2,1 ekvivalenter Bu_3SnH inte lika tydligt. Då förening **31** var instabil överfördes den till **32** direkt. Utbytet av **32** från **30** var 40%.

I Sundbergs arbete från 1990 syntetiserades 5,6-homologer av ibogaalkaloider genom intramolekylär radikaladdition av en 3-indolylnadikyl till isoquinuclidinringens N-allylgrupp (schema 13)³⁰. För att öka på N-allylgruppens elektrofilicitet och på så sätt främja *8-endo-trig* cyklisering över direkt reduktion krävdes en mesomert elektronattraherande substituent R_2 . Om N-allylgruppen var osubstituerad ($\text{R}_2=\text{H}$) eller om N-allylgruppen ersattes med en N-propargylgrupp reducerades prekursorerna

direkt. Exempel på lyckade cykliseringar och deras utbyten ges i tabell 1. Produkterna isolerades som diastereomera blandningar.

Schema 13



Tabell 1, Resultat för de intramolekylära radikaladditionerna som presenteras i schema 13

Ansats	Produkt	Utbyte	Tilldropp- ningstid (minuter)	Bu_3SnH (ekvivalenter)	AIBN (ekvivalenter)
1	37 , $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{CO}_2\text{Et}$	48% (1:2 diastereomer blandning)	20	1,3	katalytisk
2	37 , $R_1=\text{CH}_3$, $R_2=\text{CO}_2\text{Et}$	42% (1:1)	20	1,5	0,1
3	37 , $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	70% (20:1)	120	1,3	0,1
4	38 , $R_1=\text{H}$, $R_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	63% (1:1)	150	1,5	0,1

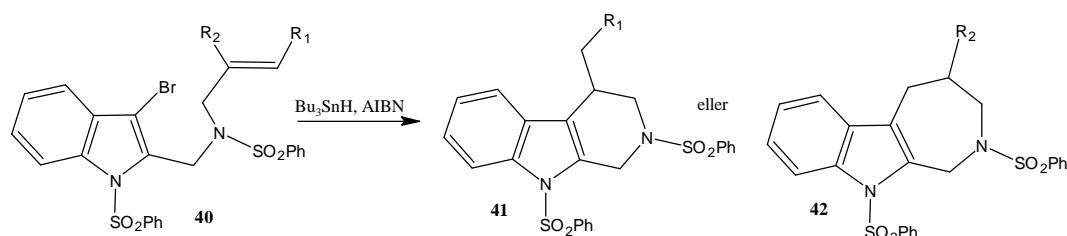
Bu_3SnH droppades till återloppskokande bensenlösningar av radikalprekursor och

AIBN enligt tiderna angivna i tabell 1. Också Bu_3SnH - och AIBN-mängderna är tabellerade ovan. Alla lösningar kokades ytterligare 20 min efter fullföljd Bu_3SnH -tillsatts. Då $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{Ph}$ droppades Bu_3SnH långsammare till reaktionsblandningen och de erhållna utbytena var högre.

Mohanakrishnan och Srinivasan, liksom Sundberg, adderade 3-indolyradikaler till N-allylgrupper med 4-substituerade-1,2,3,4-tetrahydro- β -karboliner som syntesmål ⁴⁴.

Utgångsämne i radikalcykliseringen var 3-brom-N-allylisograminderivat och cykliseringarna skedde med 1,5 ekvivalenter Bu_3SnH i återloppskokande toluen. Syntesprodukter och utbyten syns i schema 14 och tabell 2 nedan.

Schema 14



Tabell 2, Resultat för de intramolekylära radikaladditionerna som avbildas i schema 14

Ansats	Produkt	Utbyte
1	41 , $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{H}$	40%
2	41 , $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{H}$	70%
3	41 , $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$	60%
4	42 , $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{CO}_2\text{Me}$	60%

Här stämmer resultaten perfekt överens med teorin. 6-*Exo-trig* cykliseringen föredrogs över den tävlande 7-*endo-trig* cykliseringen förutom då den 7-*endo-trig* cykliserade radikalen stabiliserades av en metoxikarbonylgrupp (ansats 4). Också för 6-*exo-trig* cykliseringarna erhöles de bästa utbytena då den cykliserade π -radikalen stabiliserades (ansatser 2 och 3).

Ett cykliseringsförsök med en analog fenyltioprekursor ($\text{R}_1=\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{H}$, som för

ansats 2) misslyckades.

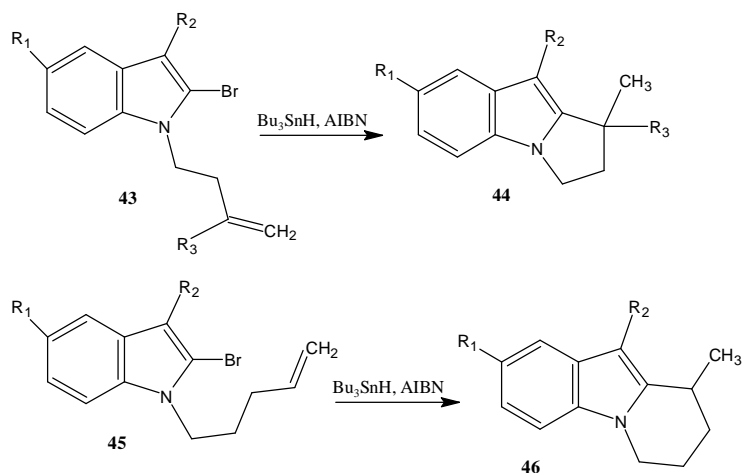
I 1995 publicerade Jones et al. deras första artikel i en lång rad av artiklar som behandlar synteser av sammansmälta indoler⁹¹. I denna beskrivs cyklisering av 2-brom-1-(ω -butenyl)indoler och 2-brom-1-(ω -pentenyl)indoler till dihydropyrrolo- respektive tetrahydropyrido[1,2-a]indoler (schema 15). Olika 1-(ω -pentenyl)indoler isolerades även på grund av direkt reduktion.

För cykliseringarna använde Jones undantagslöst 1,2 ekvivalenter Bu_3SnH och katalytiska mängder AIBN som återloppskokas med radikalprekursorn i toluen i 12 timmar. Reaktionsförhållandena upprepas för cyklisering av 7-indolylradikaler i 1997⁷⁸ och för cyklisering av 2-indolylradikaler i slutliga arbetet från 1998⁶⁴. I det slutliga arbetet, där reaktionsförhållandena beskrivs mera ingående, framgår även att koncentrationen av Bu_3SnH i reaktionsblandningen var cirka 0,02M och att AIBN tillsattes efter att Bu_3SnH och radikalprekursorn i toluen redan upphettats till 100 °C.

Även skillnader i reaktiviteten av halogenprekursorn diskuterades i 1998.

Klorprekursorer reagerade inte då kloratomen inte abstraherades av tributylstannylradikalen. Jodprekursorer däremot reagerade mycket snabbt men produktblandningarna var mycket invecklade. Bromprekursorerna gav de bästa utbytena. Cykliseringarna som utfördes och utbytena som erhöles presenteras i schema 15 respektive tabell 3 nedan.

Schema 15



Tabell 3, Resultat för de intramolekylära radikaladditionerna som avbildas i schema 15

Ansats	Produkt	Utbyte
1	44 , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$	79%
2	44 , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{Me}$	73%
3	44 , $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Me}$	73%
4	44 , $\text{R}_1=\text{OMe}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$	91%
5	46 , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$	58%
6	46 , $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Me}$	46%
7	46 , $\text{R}_1=\text{OMe}$, $\text{R}_2=\text{H}$	72%

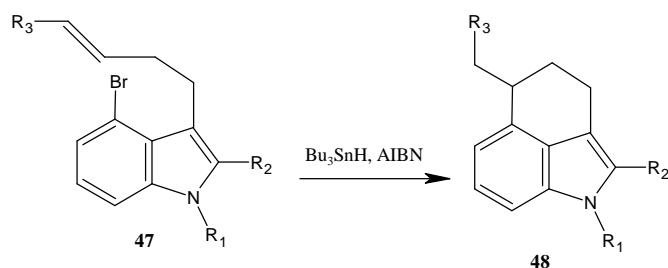
Från tabell 3 kan noteras att en induktivt elektrondonerande substituent i 3-ställning ($\text{R}_2=\text{Me}$, ansatserna 3 och 6) minskar utbytet jämfört med de osubstituerade varianterna (ansatserna 1 och 5) både vid 5- och 6-*exo-trig* cyklisering. En induktivt elektronattraherande substituent i 5-ställning ($\text{R}_1=\text{OMe}$, ansatserna 4 och 7) däremot ökar utbytet jämfört med de osubstituerade varianterna.

Ett försök på 7-*endo-trig* cyklisering av 2-brom-1-(5-hexenyl)indol i 1998 ledde endast till reduktionsprodukt.

I 1997 användes Bu_3SnH -medierad radikalcyklisering av Yokoyama et al. för syntes av ergotalkaloidintermediärer⁴⁶. 4-Brom-3-(4-karbmetoxi-3-butenyl)-1-tosylindol och 4-brom-3-(4-formyl-3-butenyl)indoler cykliserades till cyklohexa[c,d]indoler.

Reaktionens utförande skiljde sig knappast från tidigare cykliseringar med indolylradikaler men både Bu_3SnH - och AIBN-mängderna var höga. En blandning av bromprekursor, 2 ekvivalenter Bu_3SnH och 0,6 ekvivalenter AIBN återloppskokades i toluen från 2 till 7 timmar. Cykliseringen ifråga och utbytet för produkterna presenteras i schema 16 och tabell 4 nedan.

Schema 16



Tabell 4, Resultat för de intramolekylära radikaladditionerna som avbildas i schema 16

Ansats	Produkt	Utbyte
1	48 , $\text{R}_1=\text{Ts}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CHO}$	51%
2	48 , $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{R}_3=\text{CHO}$	71%
3	48 , $\text{R}_1=\text{Ts}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{CO}_2\text{Me}$	63%

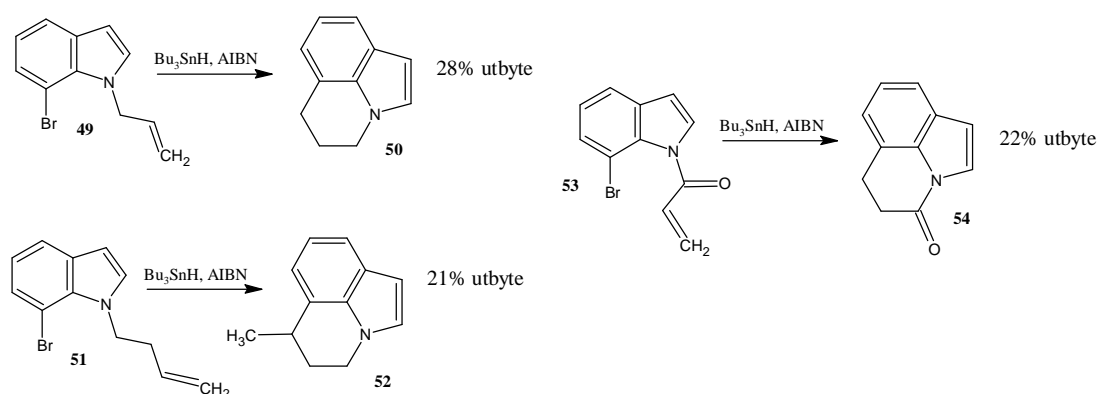
Syntes av cyklohepta[c,d]indoler från 4-brom-3-(5-karbmetoxi-4-pentenyl)indoler misslyckades.

1,7-Cyklisering av 7-bromindoler undersöktes av Jones grupp i 1997⁷⁸.

Reaktionsförhållandena i arbetet var samma som för Jones cykliseringar av 2-

indolyltradikaler som beskrivs på sida 33. I motsats till cykliseringarna med 2-indolyltradikaler tävlade reduktion mycket effektivare med cyklisering och dessutom kunde reduktionsprodukten inte separeras kromatografiskt från cykliseringsprodukten. I schema 17 presenteras några av cykliseringarna och deras utbyten, som erhållits via NMR integrering.

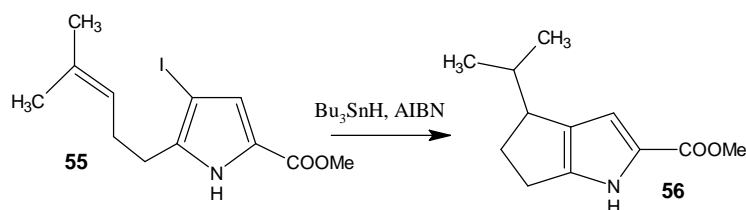
Schema 17



Både förening **49** och **53** verkar ha cykliserats *6-endo-trig*. Att *6-endo-trig* cykliseringsprodukten föredrogs kunde enligt Jones bero på att indolringens geometri ökade på spänningen för ett 5-ringövergångstillstånd. Dock kunde Jones inte utesluta att cykliseringarna skedde *5-exo-trig* och att cyklohexa[1,3-a]indolen bildades via en cyklopropylintermediär. 1-(3-Butenyl)-7-bromindol **51** cykliserades till den förväntade *6-exo-trig* produkten.

I 1999 utfördes den första intramolekylära additionen av en pyrrolyltradikal till en alifatisk π -bindning. 2-(4-Metyl-3-pentenyl)-3-jod-5-karbmetoxipyrrol **55** cykliserades *5-exo-trig* till cyklopenteno[1,2-b]pyrrolen **56** enligt schema 18 med ett utbyte på 65%⁴.

Schema 18



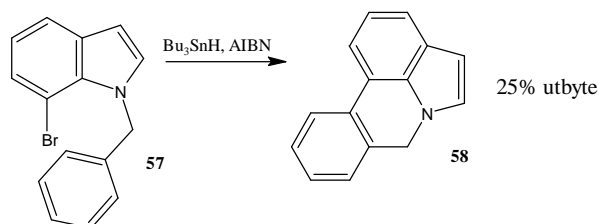
Fagan och Knight använde radikalcykliseringen ifråga som ett delsteg i en syntes av roseofilinets bicykliska kärna. Bu_3SnH och katalytiska mängder AIBN tillsattes radikalprekursorns bensenlösning droppvis vid 80 °C över 8 timmar. Samma reaktion utfördes med TTMSS som mediator och diskuteras på sida 93.

2.2.2 De oxidativa Bu_3SnH -medierade cykliseringarna: homolytiska aromatiska substitutioner

2.2.2.1 Cykliseringar där indolyltradikaler adderas till andra aromaters π -system

Den första additionen av en indolyltradikal till en aromatisk π -bindning utfördes av Jones i 1997, i samband med ett arbete som redan delvis diskuterats på sida 36⁷⁸. Reaktionsförhållandena som användes för cyklisering av 1-benzyl-7-bromindol var samma som för de andra 7-bromindolerna: prekursor, 1,2 ekvivalenter Bu_3SnH (0,02M) och katalytiska mängder AIBN återloppskokades i toluen i 12 timmar. Utbytet på pyrrolofenantridinen **58** var 25% via NMR integrering (schema 19). Som i de andra cykliseringarna av 7-indolyltradikaler kunde den cykliserade produkten inte separeras från den reducerade utgångsföreningen.

Schema 19

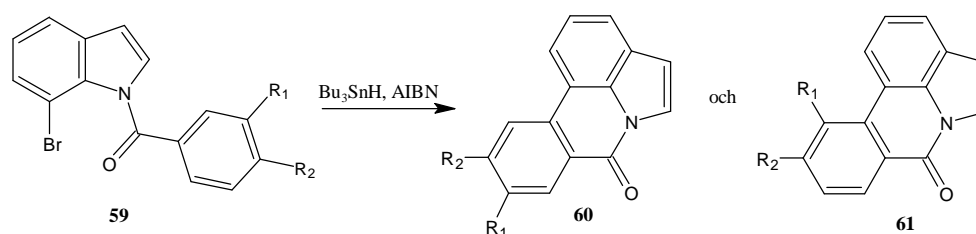


I hopp om att syntetisera pyrrolofenantridonalkaloiden pratosin utfördes även

cykliseringsförsök på 1-(3,4-dimetoxibensoyl)-7-bromindol. Jones isolerade endast reducerad prekursor och postulerade att cyklisering hindrades pga. amidbindningens konformation. Jones tyckte dock att långsam Bu_3SnH -tillsatts eller val av en annan mediator kunde vara värda försök. Det var dock Tsuge, i ett arbete publicerat i 1998, som sedan lyckades med denna cyklisering ⁹².

Förutom pratosin (schema 20, förening **60**, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$) lyckades Tsuge även syntetisera andra pyrrolofenantridoner ⁹². Två regioisomerer isolerades om $\text{R}_1\neq\text{H}$. Förening **60** hade då större utbyte (tabell 5). Som förväntat bildades under reaktionsförloppet även små mängder reduktionsprodukter.

Schema 20



Tabell 5, Resultat för de intramolekylära radikaladditionerna som avbildas i schema 20

Ansats	Produkt	Utbyte
1	$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ 60=61	48%
2	$\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_2=\text{OMe}$ 60=61	52%
3	$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$ 60 61	42% 26%
4	$\text{R}_1=\text{R}_2= -\text{OCH}_2\text{O}-$ 60 61	29% 20%

Tsuge behandlade en millimol av prekursorerna med 1,5 mmol Bu_3SnH i närvaro av 0,25 mmol AIBN i återloppskokande bensen (150 ml) i 10 timmar. Från beskrivningen är

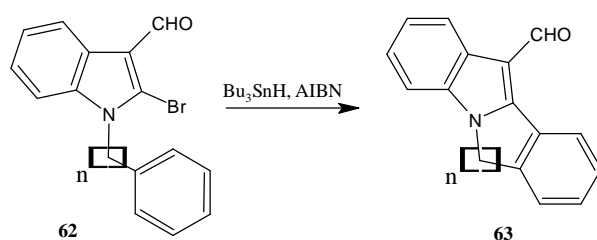
det inte entydigt om Bu₃SnH tillsattes droppvis under 10 timmar eller om snabb Bu₃SnH-tillsatts följdes av återloppskokning under 10 timmar. En droppvis Bu₃SnH-tillsatts, som håller Bu₃SnH-koncentrationen låg, kunde vara en förklaring till varför Tsuges, men inte Jones, pratosinsyntes lyckades.

Det finns dock även andra skillnader mellan reaktionsförhållandena som kunde leda till att Tsuge, men inte Jones, lyckades syntetisera pratosin. Vid fullbordad Bu₃SnH-tillsatts var Tsuges koncentration på tennföreningar, 0,01 M, hälften mindre än koncentrationen i Jones reaktionsblandning. Igen kunde en lägre Bu₃SnH-koncentration ha främjat cyklisering till pratosin. Också temperatursänkningen på 30°C, som åstadkoms då återloppskokande bensen valdes som lösningsmedel i stället för återloppskokande toluen, kan ha haft en effekt på produktfördelningen. Tsuge använde även större initiator- och mediatorsmängder än Jones vilket ledde till en avsevärt större mängd oxiderande föreningar och radikaler (AIBN, Me₂C·CN, Bu₃SnOO· och Me₂C(CN)OO·).

Man kunde anta att bildning av den cykliserade π -radikalen är reversibel och sker snabbare vid 110 °C än vid 90 °C. Även om den cykliserade π -radikalen skulle ha bildats i Jones arbete var dess livslängd kort och dessutom saknades oxidationsmedel för π -radikalens oxidation. I Tsuges arbete däremot bildades den cykliserade π -radikalen långsammare men cyklohexadienylradikalens stabilitet tillsammans med större mängder oxidationsmedel ledde nu till att pyrrolofenantridoner isolerades.

Efter de första reductiva radikalcykliseringarna med 2-indolylradikaler mellan 1995 och 1998 utförde Jones, år 2000, homolytisk aromatisk substitution med 2-indolylradikaler (schema 21) ⁵⁶.

Schema 21



Tabell 6, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 21

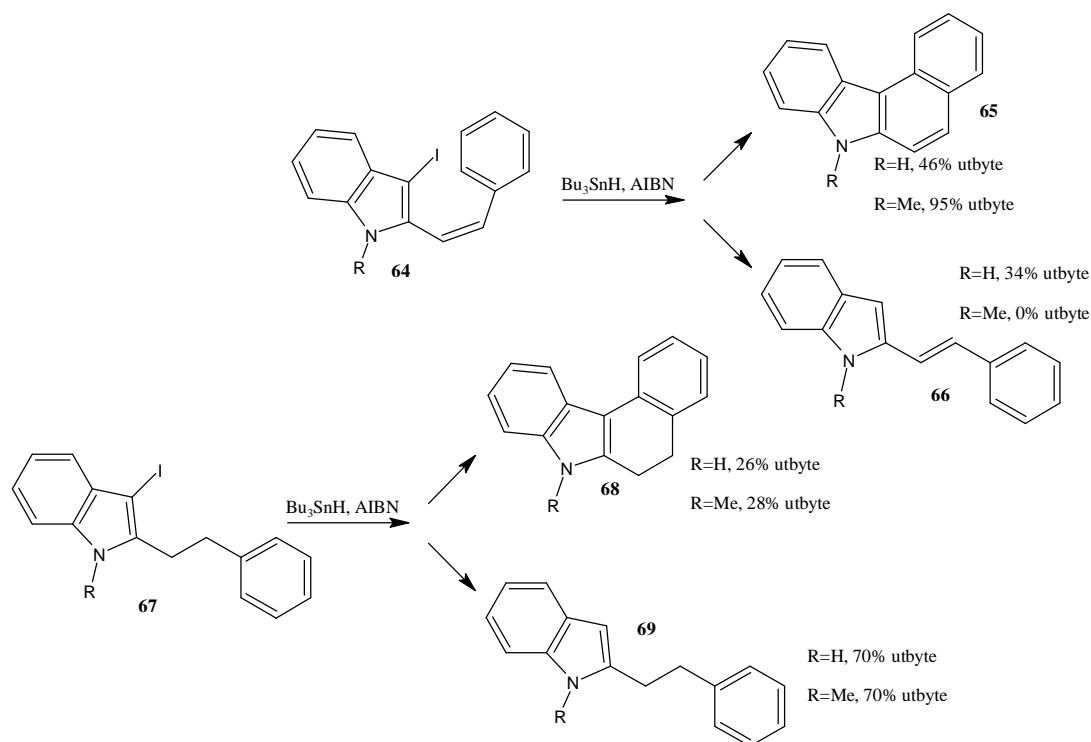
Ansats	Produkt	Utbyte
1	63 , n=1	25%
2	63 , n=2	65%
3	63 , n=3	37%

Det betydligt högre utbytet av *6-endo-trig* produkten (ansats 2) än av *5-endo-trig* produkten (ansats 1) förklaras med den ökade flexibiliteten av en längre linkerkedja vid cyklisering. Varför Jones har valt att utföra cykliseringen med en 3-formylgrupp på indolen diskuteras ej. Då formylgruppens elektronattraherande karaktär ökar på 2-indolylnadikalens elektrofilicitet torde även cykliseringshastigheten öka.

Lösningsmedelsvalet diskuteras däremot. För att undvika addition av 2-indolylnadikalen till ett aromatiskt lösningsmedel utfördes cykliseringsförsök på 1-bensyl-2-brom-3-formylindol först i cyklohexan. Även då Bu₃SnH tillsattes med transportnål misslyckades cykliseringen. Endast reduktionsprodukt isolerades. Cykliseringarna lyckades då acetonitril användes som lösningsmedel och Bu₃SnH tillsattes med transportnål. Bu₃SnH- och AIBN-mängderna specificerades ej.

År 2003 cykliserade Harrowven *cis*-3-jod-2-styrylindoler och 3-jod-2-(2-fenyletyl)indoler till bensokarbazoler⁹³. Produkterna och deras utbyten presenteras i schema 22 nedan.

Schema 22



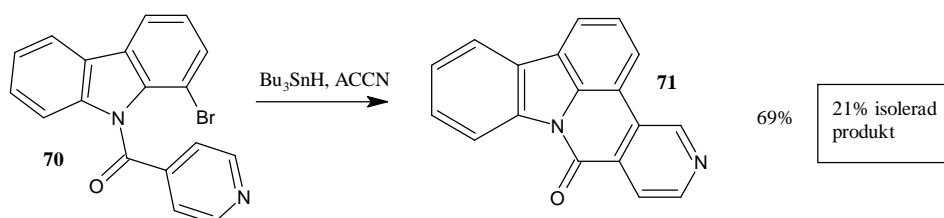
Förening **65** ($\text{R}=\text{Me}$) bildades med ett imponerande utbyte på 95%! Med ett osubstituerat indolkväve sjönk utbytet dock till hälften. I båda reaktionerna användes en *cis*-konfigurerad styrylindol då *cis*-konfigurationen krävs för cyklisering. *Cis/trans* isomerisering av dubbelbindningen, via addition och eliminering av tributylstannylradikaler, kunde dock tävla med $\text{S}_{\text{H}}2$ -abstraktion av jodatomen. Resultaten tydde enligt Harrowven på att metylsubstituenten på indolkvävet minskade på konjugeringen av indolringen med dubbelbindningen och därmed minskade *cis/trans*-isomeriseringen.

Toluen vid 90 °C användes som lösningsmedel. Bu_3SnH - och AIBN-mängderna har inte rapporterats.

I 2005 utförde Markgraf en 6-*endo-trig* cyklisering av 1-brom-9-(4-pyridylkarbonyl)karbazol **70** till den pentacykliska alkaloiden **71** med ett isolerat utbyte på 21% (schema 23)²¹. Enligt GC-MS var utbytet av råprodukten 69%. Karbazolens amidbindning kunde även spjälkas och både spjälkta samt spjälkta och debromerade föreningar detekterades. 22% av prekursorerna förblev oreagerade. ACCN

användes här som initiator. De detaljerade reaktionsförhållandena diskuteras på sida 63 i samband med Markgrafs andra cykliseringar. Pentacykeln **71** erhöles då även via addition av en pyridylradikal till karbazolen.

Schema 23

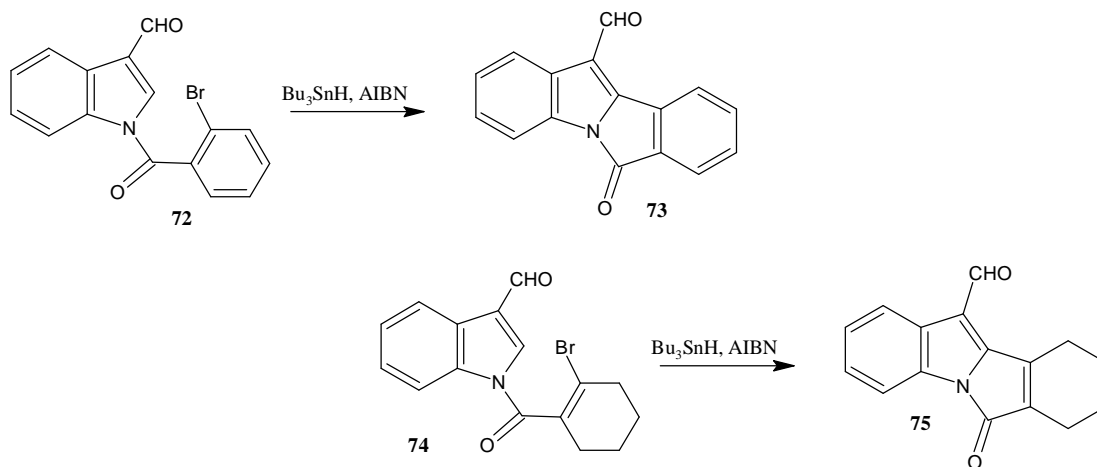


2.2.2.2 Cykliseringar där olika radikaler adderas till pyrrol- eller indolringens π -system

I detta avsnitt behandlas addition av alkyl-, fenyl- och pyridylradikaler samt acyl-, amidylmetyl- och imidoylradikaler till indol- eller pyrrolringen.

I 1993 syntetiserade Kraus isoindolo[2,1-a]indolen **73** och motsvarande tetrahydroförening **75** via radikalcyklisering av 1-(*o*-brombensoyl)-3-formylindol respektive 1-(2-brom-1-cyklohexenkarbonyl)-3-formylindol (schema 24) ⁴⁵.

Schema 24

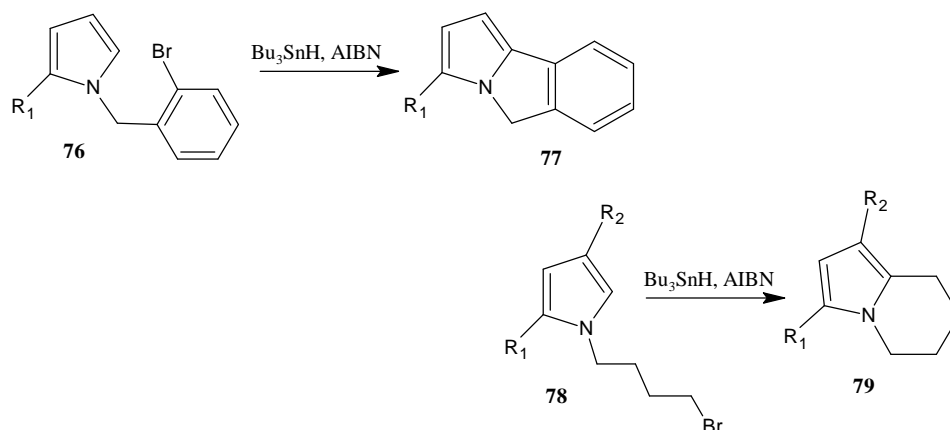


Cykliseringarna utfördes genom tilldroppning av 1,2 ekvivalenter Bu_3SnH och 0,3 ekvivalenter AIBN i en liten mängd bensen till en 0,06 M bensenlösning av radikalprekursorn under 15 minuter. Reaktionsblandningen återloppskokades i ytterligare 4 timmar med hjälp av en solljuslampa. Utbytena på **73** och **75** är 35% respektive 42%. Utbytet av **75** ökade till 53% genom tillsatts av Bu_3SnH och AIBN droppvis under 3 timmar till en 0,01 M bensenlösning av utgångsprekursorn. Då 1-(3-brom-prop-2-en-1-onyl)-3-formylindol utsattes för likadana reaktionsförhållanden spjälktes amidbindningen.

Ett år senare cykliserade Muchowski 1-(*o*-brombensyl)- och 1-(4-brombutyl)pyrroler som var 2- eller 2,4-substituerade med mesomert elektronattraherande grupper (schema 25)⁸⁰. Små mängder debromerade föreningar isolerades vid alla ansatser. 1-(*o*-Brombensyl)pyrrol debromerades enbart. Mesomert elektronattraherande sulfonylsubstituent kunde även spjälkas. För ansatser 5 och 6 (tabell 7) isolerades både sulfonylerade och desulfonylerade produkter vilket skulle tyda på att desulfonylering för molekylerna ifråga skedde först efter homolytisk aromatisk substitution. Hypotesen bekräftades då 1-(*o*-brombensyl)-2-metylsulfonylpyrrol, som användes till ansatser 2 och 3, deutererades på C-5 och cykliserades till pyrrolo[2,1-*a*]isoindol med minst 88% förlust av deuteriumatomen enligt nmr. Ipsosubstitution utesluts därmed som dominerande cykliseringsmekanism även för ansatser 2 och 3.

Cykliseringarna utfördes genom tilldroppning av bensenlösningar av Bu_3SnH och katalytiska AIBN-mängder till bensenlösningar av radikalprekursorn varefter lösningarna återloppskokades. För ansats 1 användes dessutom en 150-W lampa under återloppskokningen. Bu_3SnH -mängder, tilldroppningstider och återloppskokningstider varierade för de olika ansatserna som presenteras i tabell 7 nedan. Den slutliga koncentrationen av tennhaltiga föreningar var ungefär 0,05 M.

Schema 25



Tabell 7, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 25

Ansats	Radikalprekursor	Produkt	Ekviv. Bu ₃ SnH	Tid* (timmar)	Utbyte
1	R ₁ =CHO	77 , R ₁ =CHO	1	57 (24)	43
2	R ₁ =SO ₂ Me	77 , R ₁ =H	1,1	8,5	45
3	R ₁ =SO ₂ Me	77 , R ₁ =H	2,2	5 (4)	64
4	R ₁ =SO ₂ Tol	77 , R ₁ =H	1,2	41	47
5	R ₁ =SO ₂ Me, R ₂ =H	79 , R ₁ =R ₂ =H	2	24 (5)	60
		79 , R ₁ =SO ₂ Me, R ₂ =H			7
6	R ₁ =SO ₂ Me, R ₂ =COPh	79 , R ₁ =H, R ₂ =COPh	2	40 (4)	24
		79 , R ₁ =SO ₂ Me, R ₂ =COPh			40

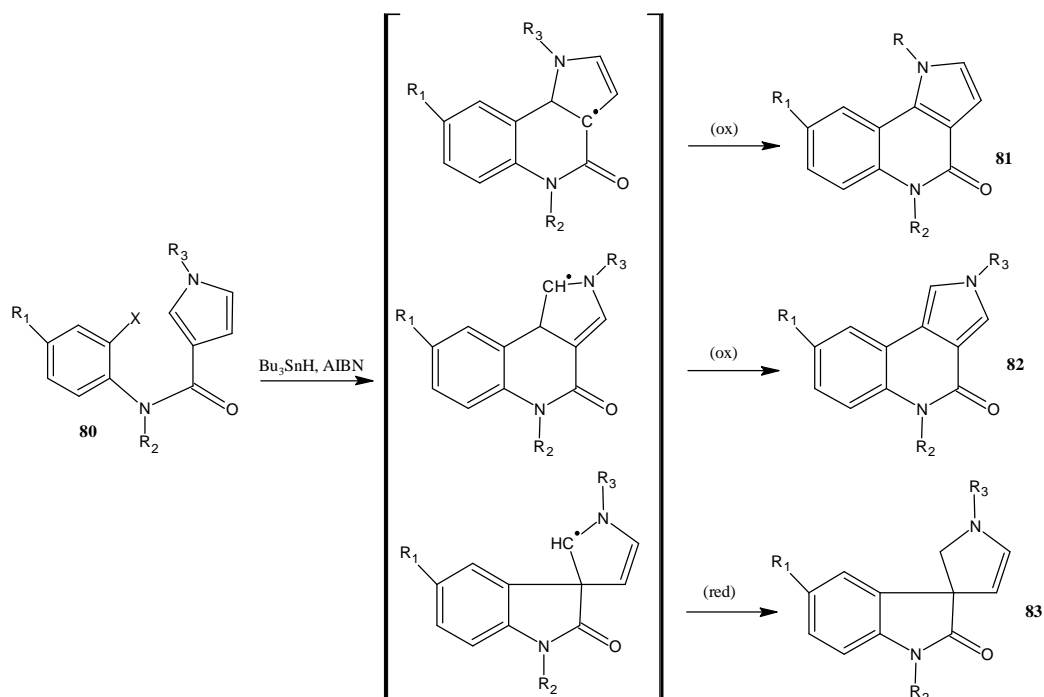
* Tid utanför parentesen utgör den totala reaktionstiden, innanför parentesen tilldroppningstiden.

I 1995, inspirerad av Muchowskis arbete, publicerade även Jones sina preliminära resultat på radikalcyklisering av förening **80** där R₁=H, R₂=Me och R₃=Me eller t-BOC (schema 26) ⁹⁴. Endast pyrrolo[3,2-c]kinolonen **81** isolerades då (tabell 8). Detta följdes av en utförligare publikation i 1997. Martinellinalkaloidens kärna nämndes då

som syntesmål ¹⁵.

Studier på olika substituenters inverkan på regioselektivitet och utbyten utfördes även på 2000-talet ^{18, 95}. Förutom *6-endo-trig* (**81**) och *6-exo-trig* (**82**) cykliserade kinoloner kunde även *5-ipso-trig* cykliserade spiropyrrolidinyloxindoler **83** isoleras. Alla utförda cykliseringar och utbytena som erhöles presenteras i schema 26 och tabell 8.

Schema 26



Tabell 8, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 26

Ansats	Radikalprekursor	Produkt	Utbyte	Årtal
1	X=I, R ₁ =H, R ₂ =Me, R ₃ =H	81	39% (43%)	'97 ('95)
2	X=I, R ₁ =H, R ₂ =Me, R ₃ = t-BOC	81	52%	'95, '97
3	X=Br, R ₁ =OMe, R ₂ =Me, R ₃ = H	81 82	37% 15%	'00, '02
4	X=Br, R ₁ =OMe, R ₂ =SEM*, R ₃ = H	81 82	34% 18%	'00, '02
5	X=Br, R ₁ =OMe, R ₂ =Me, R ₃ = t-BOC	81 82 83	18% 1% 31% (30%)	'00, '02 '02 '02 ('00)
6	X=I, R ₁ =CO ₂ Me, R ₂ =Me, R ₃ = t-BOC	81 82 83	13% 5% 26%	'02 '02 '02
7	X=Br, R ₁ =OMe, R ₂ =SEM, R ₃ = CO ₂ Me	81 83	15% 32%	'00, '02 '00, '02
8	X=Br, R ₁ =OMe, R ₂ =SEM*, R ₃ =Me	81	43%	'00, '02

* SEM = 2-trimetylsilyltoximetyl

En närmare granskning av substituenternas inverkan på regioselektiviteten visar att pyrrolkvävet substituent, R₃, har stor inverkan på regioselektiviteten, medan de andra substituenterna har minimal inverkan på regioselektiviteten och de erhållna utbytena. Jones nämner att en metoxisubstituent på bensenringen (R₁) underlättar produkternas rening.

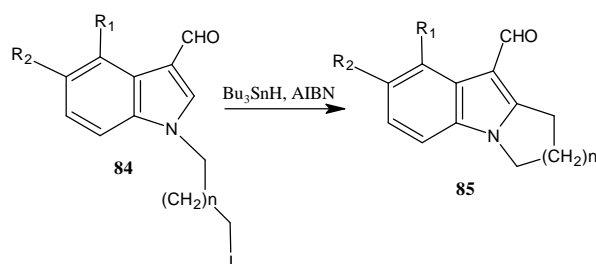
Med undantag av ansats 2 ökade en mesomert elektronattraherande R₃-substituent på *5-ipso-trig*-cyklisering medan en elektrondonerande R₃-metylsubstituenten ökade på *5-endo-trig* cyklisering. I ansats 2 isolerades enbart kinolonen **81** och ännu med det bästa utbytet trots att pyrrolkvävet substituerades med den mesomert

elektronattraherande t-BOC-gruppen. Förklaringen till detta ligger troligtvis i att längre reaktionstider ledde till omlagring av produkten **83**. Enligt Jones, på basen av en cyklisering av prekursorerna i ansats 6 med tris(trimetylsilyl)silan, kunde föreningarna **81** och **82** bildas via omlagring av **83**. Detta diskuteras mera ingående på sida 94. Vid fullständig termodynamisk kontroll bildas enbart förening **81** då radikalintermediären är tertiär.

År 1997 (ansatserna 1 och 2) tilldroppades Bu_3SnH till en toluenlösning av radikalprekursorerna varpå lösningen värmdes till 80 °C, AIBN tillsattes och cykliseringen slutfördes genom återloppskokning i 4 timmar. År 2002 (ansatserna 3 till 8) däremot tillfördes Bu_3SnH droppvis till en återloppskokande toluenlösning av radikalprekursorerna och AIBN varpå återloppskokning under omrörning fortsattes ännu en timme. Alla ansatser utfördes med katalytiska AIBN mängder och Bu_3SnH -mängder som varierade mellan 1,0 och 1,1 ekvivalenter. Koncentrationerna på tennhaltiga species i reaktionsblandningen överskred inte 0,02 M.

Moody publicerade sina arbeten på Bu_3SnH -medierade cykliseringar av 3-formyl-1-(ω -jodalkyl)indoler år 1995 och år 1997 (schema 27) ^{81, 82}. Cykliseringarna för att erhålla dihydropyrrolo-, tetrahydropyrido- och tetrahydroazepino[1,2-a]indoler utfördes genom tillsatts av 2 ekvivalenter Bu_3SnH och 1 ekvivalent AIBN (i ansats 6 används nästan 1,3 ekvivalenter AIBN) i toluen till en återloppskokande toluenlösning av radikalprekursorerna under 15 minuter. Reaktionsblandningen återloppskokades i 3 timmar varefter ytterligare en portion Bu_3SnH och AIBN, cirka 0,6 respektive 0,3 ekvivalenter, tillsattes lösningen. Lösningen återloppskokades ännu 20 minuter. De slutliga koncentrationerna av tennföreningar var cirka 0,1 M. Utbytena av de olika cykliseringarna syns i tabell 9. Jämfört med reaktionsförhållandena vid syntes av andra [1,2-a]indoler och -pyrroler från 1-(ω -haloalkyl)indoler är speciellt AIBN-mängderna stora. (Kraus ⁴⁵, Muchowskis ⁸⁰ och Bowmans ^{49, 50} arbeten kan jämföras.)

Schema 27



Tabell 9, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 27

Ansats	Produkt	Utbyte
1	85 , R ₁ =R ₂ =H, n=1	64%
2	85 , R ₁ =R ₂ =H, n=2	75%
3	85 , R ₁ =R ₂ =H, n=3	43%
4	85 , R ₁ =OBn, R ₂ =OMe, n=1	47%
5	85 , R ₁ =OBn, R ₂ =OMe, n=2	73%
6	85 , R ₁ =OBn, R ₂ =OMe, n=3	29%

*OBn = bensyloxi

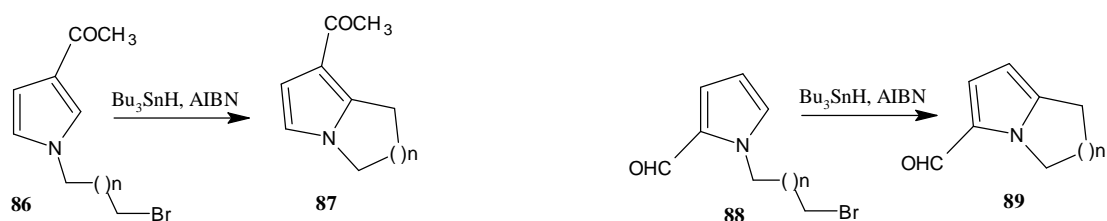
Radikalcykliseringarna som utfördes i ansatserna 1 och 2 har även utförts av Muchowski et al. i 1994 med Fe(II)/ H₂O₂ (sida 100) ³. 1-Bensyloxi-10-formyl-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol (ansats 5) överfördes även till motsvarande indolkinon genom klyvning av bensylgruppen följt av oxidering. Indolkinoner används som antikancerläkemedel.

Bowman, som under tiden verkade i samma universitet som Moody, utförde liknande cykliseringar av 3-acetyl- och 2-formyl-1-(ω-bromalkyl)-pyrroler (schema 28) och 4-formyl- och 5-formyl-1-(ω-bromalkyl)-imidazoler till [1,2-a]pyrroler respektive [1,2-c]- och [1,2-b]imidazoler ^{49, 50}. Pyrrolföreningarnas utbyten är angivna i tabell 10.

Cykliseringarna utfördes genom att droppa en toluenlösning av 1,5 ekvivalenter Bu₃SnH och 0,5 ekvivalenter AIBN till en 0,01 M återloppskokande toluenlösning av

radikalprekursorn under 5 timmar. Omrörning och återloppskokning fortsattes sen ännu i ytterligare en timme. Reaktionsförhållandena var ooptimerade.

Schema 28



Tabell 10, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 28

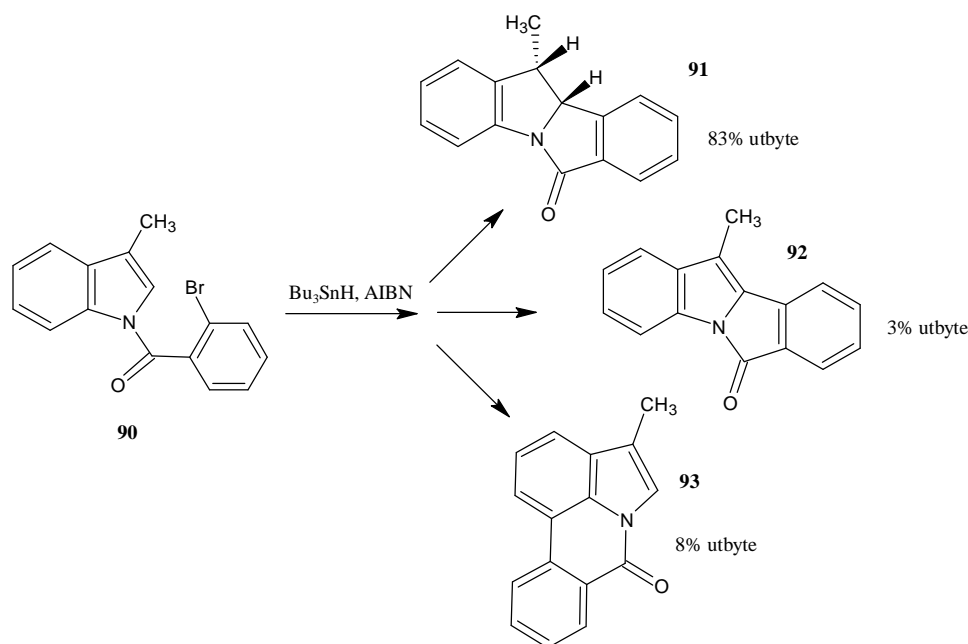
Ansats	Produkt	Utbyte
1	87 , n=1	46%
2	87 , n=2	45%
3	87 , n=3	54%
4	89 , n=1	28%
5	89 , n=2	55%
6	89 , n=3	40%

Som för de tidigare radikalcykliseringarna av 1-(ω -haloalkyl)pyrroler eller -indoler (Kraus⁴⁵, Muchowski⁸⁰ och Moody^{81,82}) styrdes cykliseringarna av elektronattraherande gruppen på heteroaromaten. Således bildades förening **87** då den nukleofila alkylradikalen adderades till ketogruppens elektrofila β -ställning och förening **89** då alkylradikalen adderades till aldehydgruppens δ -ställning.

Imidazolerna och 2-formyl-1-(ω -bromalkyl)pyrrolerna cykliserades *6-exo-trig* med de bästa utbytena. Även om *6-exo-trig* cykliseringarna i 3-metylkarbonyl-1-(ω -bromalkyl)pyrrolserien gav de minsta utbytena isolerades i samband med *6-exo-trig*-cykliseringarna ingen reduktionsprodukt. Bowman drog slutsatsen att *6-exo-trig*-cykliseringen tävlar effektivare med reduktion än *5-exo-trig*-cykliseringen möjligtvis på grund av mindre ringspänning för 5,6-ringsystemet.

Tsuge som framgångsrikt syntetiserat pyrrolofenantridoner från 7-bromsubstituerade 1-bensoylindoler (sida 38) utförde även en cyklisering av 2-(brombensoyl)-3-metylindol (schema 29) ⁹².

Schema 29



Cis-10b,11-dihydro-6*H*-11-metylisoinolo[2,1-*a*]indol-6-on **91** isolerades då som huvudprodukt. Den homolytiskt aromatiskt substituerade analogen **92** isolerades endast med ett utbyte på 3%. I en liknande cyklisering av 2-(brombensoyl)-3-formylindol kunde Kraus isolera 6*H*-11-formylisoindolo[2,1-*a*]indol-6-on med ett utbyte på 35% (sida 42) ⁴⁵.

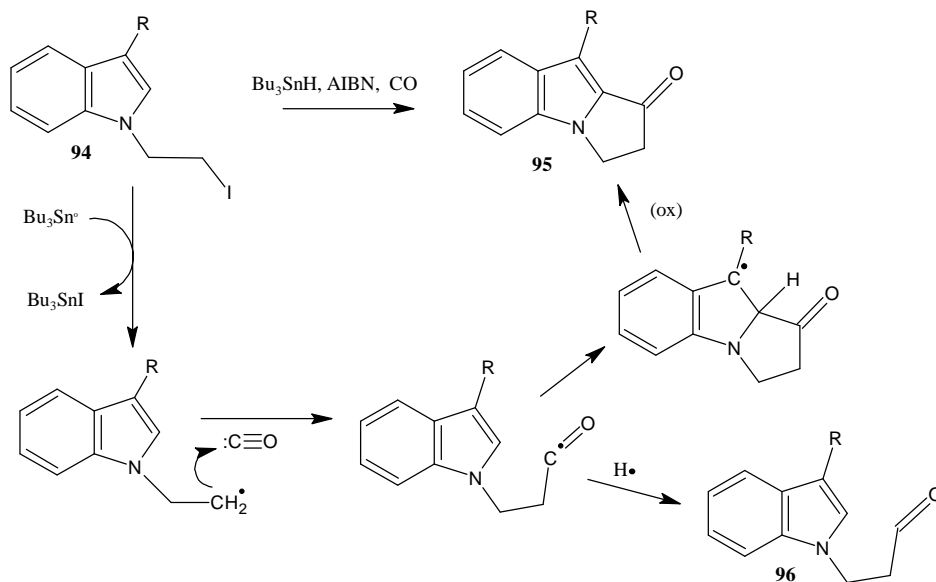
Varför den intermediära π -radikalen reduceras i Tsuges arbete men oxideras i Kraus arbete kunde bero på de använda reaktionsförhållandena men även på skillnader i π -radikalernas stabilitet. Ökad stabilitet ökar π -radikalens livslängd och således möjlighet till oxidation trots tributyltennets närvaro.

I 1999 utförde Miranda, Cruz-Almanza och medarbetare en karbonylerings-cykliseringssekvens, där alkylradikaler från 1-(2-jodetyl)indoler och -pyrroler först adderade kolmonoxid varefter den bildade acylradikalen adderades till

heteroarenringen ⁷⁴. Som i tidigare cykliseringsreaktioner av 1-(ω -haloalkyl)indoler och -pyrroler bildades [1,2-a]cykliserade produkter vid omaromatisering (schema 30). I motsats till många av de tidigare cykliseringarna användes stora AIBN-mängder då tillfredsställande utbyten inte erhöles då 0,2 ekvivalenter AIBN användes.

De slutliga reaktionsförhållandena var följande: En 0,02 M bensenlösning av prekursor, 0,4 ekvivalenter Bu₃SnH och 0,4 ekvivalenter AIBN under 80 atmosfärers CO-tryck värmdes vid 100 °C i en timme. Autoklaven kylades ner till rumstemperatur och nya 0,4 ekvivalenters portioner Bu₃SnH och AIBN tillfördes reaktionsblandningen. Uppvärmning vid 100 °C under CO vid 80 atm upprepades. Bu₃SnH- och AIBN-tillsatsen samt uppvärmning under tryck upprepades ännu en tredje gång för att nå utbytena i tabell 11. Tillsats av initiator och mediator utfördes i 3 portioner för att minimera bildning av dejoderat utgångsämne och öka konsumtionen av prekursor.

Schema 30



Tabell 11, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 30

Ansats	Produkt	Utbyte
1	95 , R=H	39%
2	95 , R=CHO	62%
3	95 , R=CO ₂ Me	48%
4	95 , R=COCOEt	43%
5	95 , R=CN	61%

Förutom cykliserade produkter bildades även dejoderade utgångsämnen med 22-34% utbyten. För ansatser 1 och 3 bildades även små mängder av 1-(2-formyletyl)indoler **96**. Att det överhuvudtaget bildades cykliserad produkt vid ansats 1 trots att en elektronattraherande substituent på indolen saknas är anmärkningsvärt.

Vid cyklisering av 2-formyl-1-(2-jodetyl)pyrrol bildades 4-formyl-2,3-dihydro-1-*H*-pyrrolizinon med 30% utbyte.

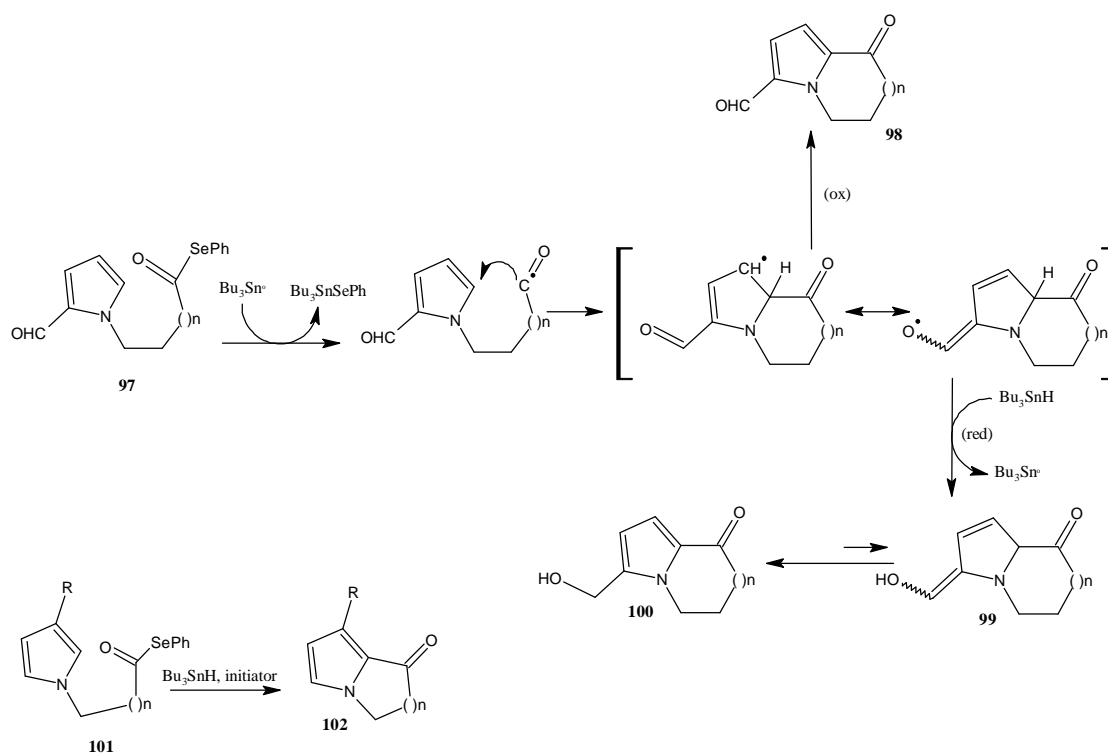
Två år senare utförde Allin, McNally och medarbetare acylradikalcykliseringar med 1-(ω -fenylselenokarbonyl)alkylpyrroler (schema 31) ¹. Radikalreaktioner under standardförhållanden under kvävgasatmosfär med cyklohexan som lösningsmedel utfördes för ansatser 1 och 2a (tabell 12). Efter S_H2 abstraktion av fenylselenylgruppen kunde acylradikalen cykliseras till pyrrolringen. Emedan det också skedde dekarbonylering i hög grad optimerades reaktionsförhållandena.

Cyklohexan ersattes med tvåfaslösningssystemet cyklohexan och acetonitril. Då Bu₃SnH löser sig i cyklohexan och radikalprekursor och AIBN i återloppskokande acetonitril hölls Bu₃SnH-koncentrationen i acetonitril låg och cyklisering tävlade effektivare med reduktion. Istället för en kvävgasatmosfär användes kolmonoxid vid atmosfäriskt tryck. Därmed hindrades dekarbonyleringen. Syntes av 4-formyl-2,3-dihydro-1-*H*-pyrrolizinon ledde nu till ett utbyte på 55% (tabell 12, ansats 1)! Tillsatts av reagens skedde nu med transportnål under 2 timmar.

Ansatser 2b och 3 utfördes i Schlenkrör. Initiator- och Bu_3SnH -mängderna diskuterades inte i samband med de optimerade utbytena men vid de preliminära reaktionerna användes 2 ekvivalenter respektive 2,2 ekvivalenter. Både AIBN och AMBN användes för initiering.

Ansatserna 4 till 7 utfördes med tvåfaslösningsmedlet och CO-atmosfär. Här droppades 1,8 ekvivalenter Bu_3SnH i cyklohexan med transportnål under 7 timmar till en återloppskokande lösning av radikalprekursorn i acetonitril. AIBN (ansats 4) eller AIBMe (ansatserna 5 och 6) tillsattes portionsvis över 5 timmar. Reaktionsförhållandena för ansats 7 nämndes ej. Utbytena som erhöles syns i tabell 12.

Schema 31



Tabell 12, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 31

Ansats	Produkt	Utbyte
1	98 , n=0	55% / 31% *
2a	98 , n=1	20% *
2b	100 , n=1	65%
3	98 , n=2	31%
4	102 , n=1, R=CHO	32%
5	102 , n=2, R=CHO	50% /30% *
6	102 , n=3, R=CHO	38%
7	102 , n=1, R=H	23%

*Optimerade utbyten (cyklohexan som lösningsmedel, kvävgasatmosfär)

*Bu₃SnH (1,5 ekvivalenter) och AIBMe (2 ekvivalenter) tillfördes en återloppskokande lösning av radikalprekursorerna med transportnål under en CO-atmosfär under 5 timmar varefter återloppskokning fortsattes ytterligare 3 timmar.

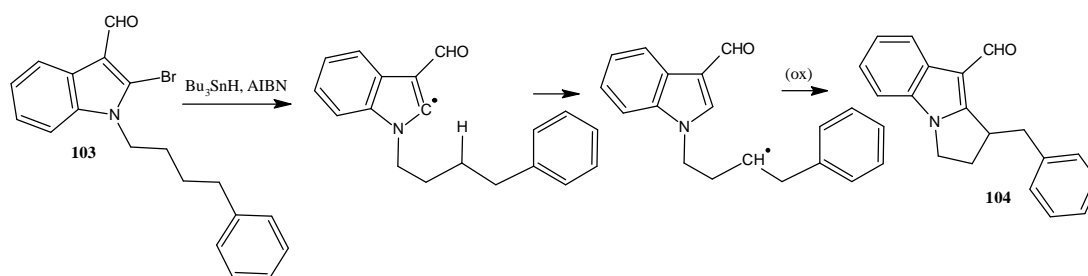
Förening **100** bildades med gott utbyte från 2-formyl-1-(3-fenylselenokarbonyl)propylpyrrolen. Då förening **100** inte fanns i reaktionsblandningen innan extraktion av produkter med utspädd HCl föreslog Allin och McNally att reduktion av den cykliserade radikalen ledde till enolen **99** som sedan isomeriserades till hydroximetylpyrrolen **100**. Den minskade ringspänningen i övergångstillståndet vid 6-*exo-trig* cyklisering till pyrrolen kunde möjligtvis underlätta bildningen av den O-centrerade resonansstrukturen som sedan skulle reduceras med Bu₃SnH för att bilda förening **99**. Intressant är att samma fenomen inte skedde vid cyklisering till en 5,6-bicykel under de optimerade reaktionsförhållandena.

Trots CO-atmosfären bildades även 1-etyl-3-formylpyrrol vid ansats 4 (17%), och 1-formyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin vid ansats 6 (54%). Vid ansats 5 bildades endast produkten **102** som igen tyder på att ringspänning vid syntes av 5,6-bicykeln är minst. För att undersöka oxidationsmekanismen utfördes ansats 5 även med AIBMe varvid dihydro-AIBMe isolerades (schema 10, sida 26).

I syntesen av feromonet nordanaidon (ansats 7) kunde Allin och McNally konstatera att den nukleofila acylradikalen adderade till den elektronrika pyrrolringen även då en elektronattraherande substituent saknades, en slutsats Miranda och Cruz-Almanza även kommit till för en analog indol.

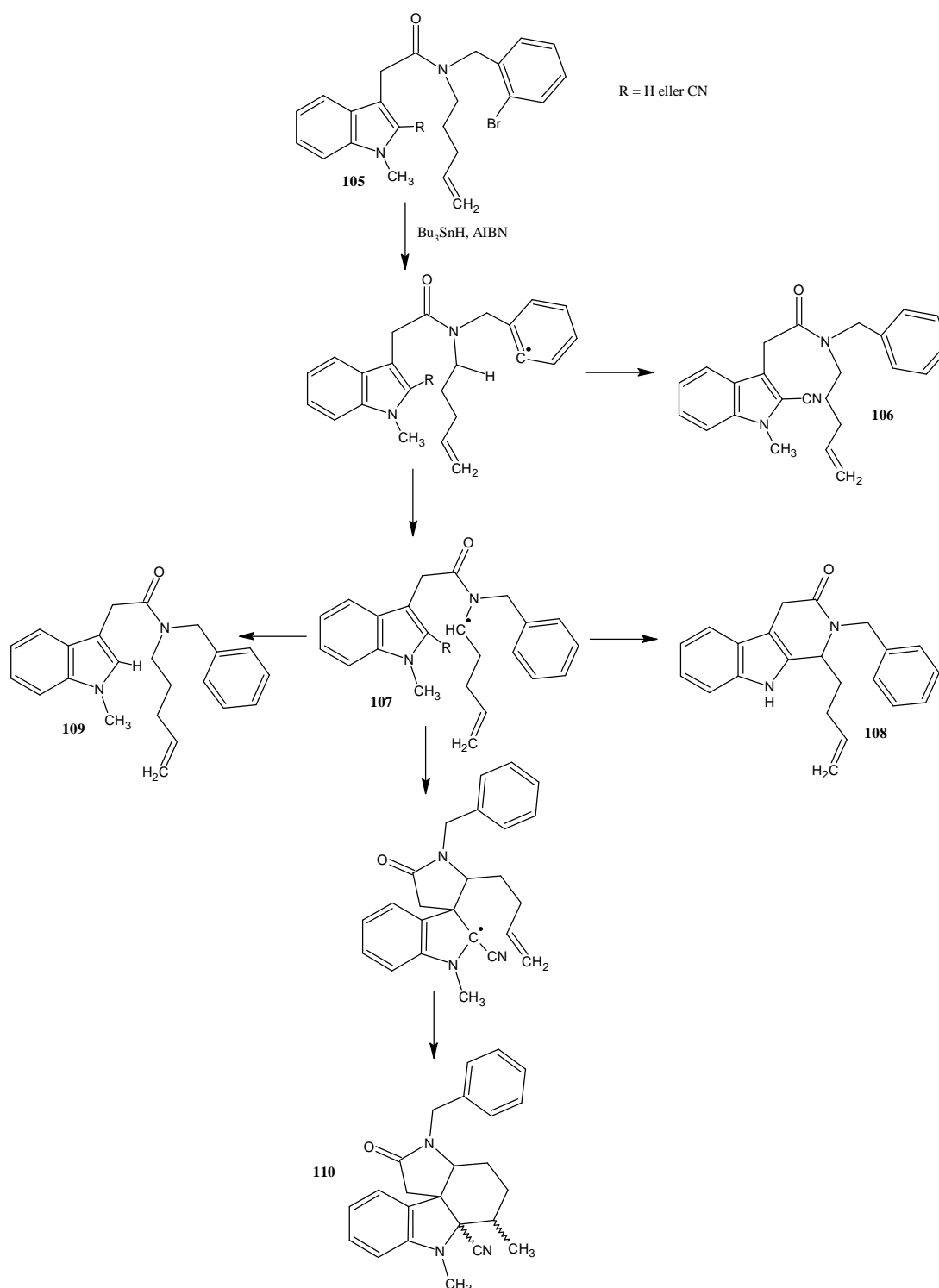
I samband med Jones arbete på homolytiska aromatiska substitutioner med 2-indolyltradikaler utsattes även 2-brom-3-formyl-1-(4-fenylbutyl)indol för de på sida 40 beskrivna reaktionsförhållandena ⁵⁶. Med en alifatisk väteatom på lämpligt avstånd skedde nu ett 1,5-H-translokering varefter alkylradikalen adderades till indolen. Oxidation ledde nu till förening **104**. Utbytet för translokerings-cykliseringsreaktionen var 48% (schema 32).

Schema 32



Ett år senare utförde Jones ytterligare en 1,5-H-translokering ⁵⁴. Förening **110**, ABCE-ringarna till både *Strychnos* och *Aspidosperma* alkaloiderna, erhöles slutligen med ett utbyte på 43%. Av intresse i detta sammanhang är isolering av en tetrahydropyridino[3,4-b]indol, förening **108**, i ursprungliga syntesförsöket (schema 33).

Schema 33



I det ursprungliga syntesförsöket återloppsskokades prekursor **105** (R = H) med Bu_3SnH (0,02 M) och AIBN i xylen under 10 timmar. Förening **109** isolerades då som huvudprodukt (50%) via reduktion av den translokerade radikalen **107**. Att 1,5-H-translokering skedde före reduktion bevisades genom att upprepa reaktionen med

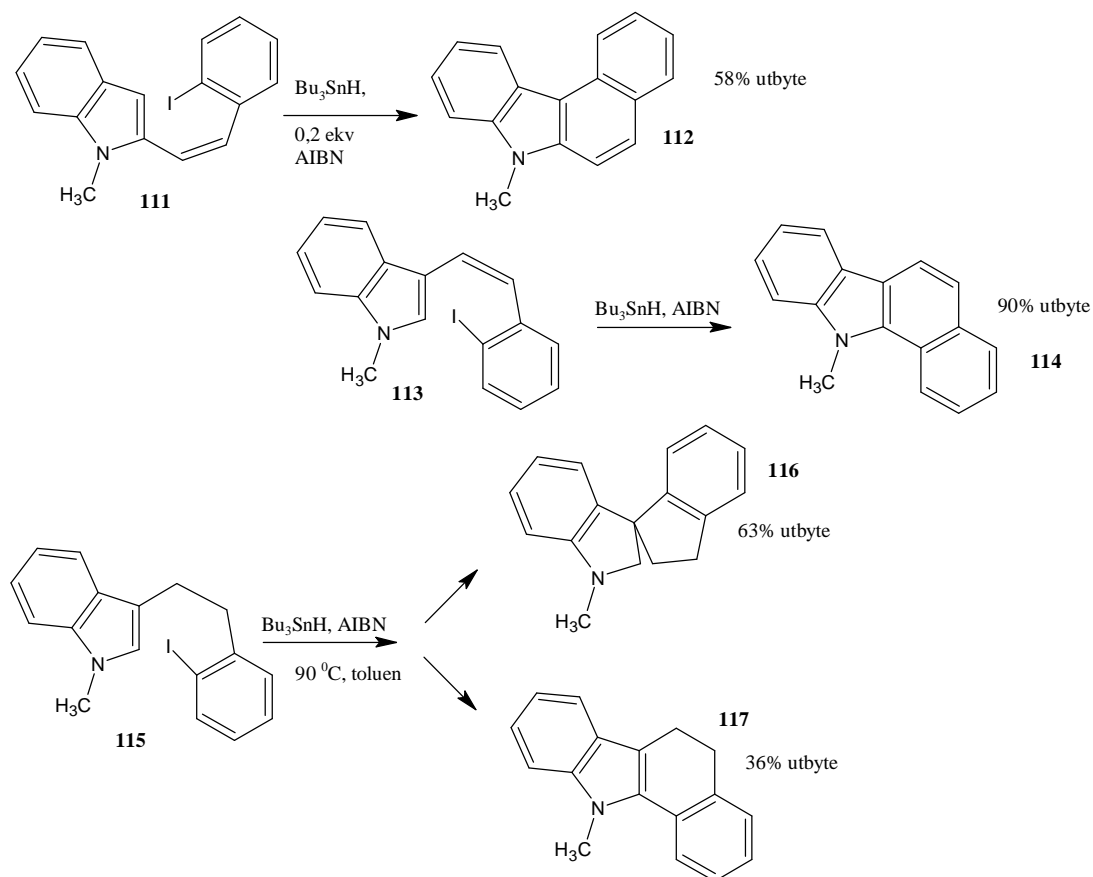
tributyltenndeuterid. Förening **108** bildades via *6-endo-trig* cyklisering och omaromatisering med 18% utbyte. Hur **108** förlorade N-metylgruppen nämns inte.

Förening **110** (43%) däremot bildades om den translokerade radikalen **107** cykliserades *5-ipso-trig* åtföljd av *6-exo-trig* cyklisering till alkendubbelbindningen. Detta skedde endast för bromprekursorn **105** då R= CN. Dessutom användes transportnålstillsatts av Bu₃SnH och återloppskokning i 1-*tert*-butyl-3,5-dimetylbensen (cirka 200°C) i 6 timmar. Även förening **106** (50%) isolerades då.

De höga utbytena av de ocykliserade produkterna **106** och **109** kunde förklaras med att föreningar med intakt amidbindning existerar som två rotamerer varav endast den ena har en konformation som kan delta i cykliseringsreaktioner. Under normala radikalreaktionsförhållanden sker radikalreaktioner snabbare än rotation av amidbindningen. För prekursorn **105** var förhållandet mellan rotamererna 6:5 enligt NMR-integrering till förmån för den icke-cykliserbara rotameren. Trots att det mycket högkokande lösningsmedlet 1-*tert*-butyl-3,5-dimetylbensen användes för att öka på hastigheten på amidbindningsrotation vid andra ansatsen bildades ändå 50% av reduktionsprodukten **106**.

År 2003 syntetiserade Harrowven bensokarbazoler både via intramolekylär addition av indolylradikaler till bensenringar, som diskuteras på sida 40, och via den alternativa syntesmetoden där fenylradikaler adderas intramolekylärt till indolringar⁹³. De 2- eller 3-*cis*-(*o*-jodstyryl) substituerade indolerna, föreningarna **111** respektive **113** cykliserades till bensokarbazolerna **112** och **114** (schema 34). Förening **115**, som skiljer sig från **113** i att linkerkedjan är mättad, cykliserades både *5-ipso-trig* och *6-endo-trig*. Däremot cykliserades 1-metyl-2-(*o*-jodfenyl)etylindol enbart till en spirocykel. Harrowven uttrycker sig mycket kortfattat om reaktionsförhållandena för dessa molekyler. Förhållandena som nämns presenteras i schema 34.

Schema 34



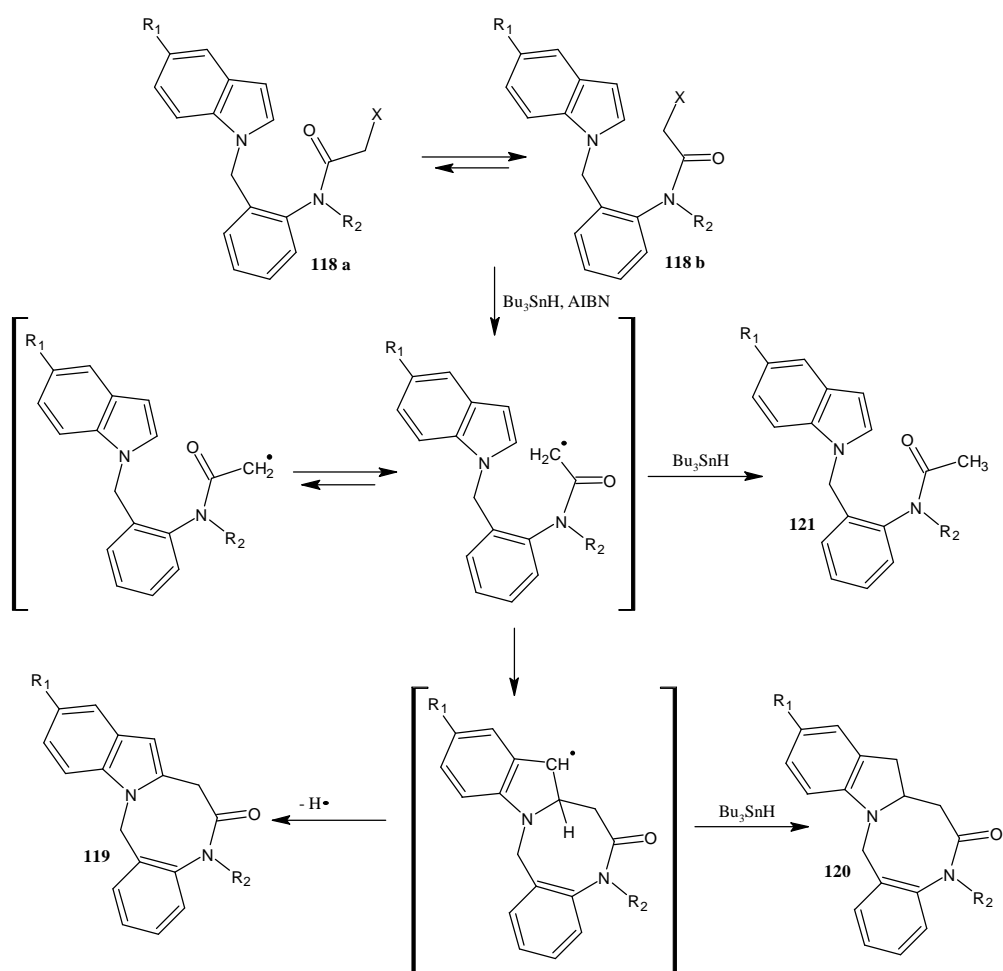
I samband med de ovan avbildade cykliseringarna utförde Harrowven även cykliseringar av 1-(*o*-halobenzyl)indoler med 0,2 ekvivalenter AIBN och en ospecificerad mängd Bu_3SnH i toluen vid 90 °C. Endast reduktivt cykliserade 10b,11-dihydro-6H-isoindolo[2,1-a]indoler isolerades då.

I 2005 publicerade Bremner och Sengpracha två artiklar som behandlar radikalreaktioner av indolhaloacetamidprekursorer. I den första behandlas N-[2-(1'-1*H*-indolyl)metyl]fenyl]haloacetamider, **118** (schema 35)⁵⁵, i den andra artikeln fungerade N-[2-(1*H*-indol-2-yl)fenyl]-N-bensyljodacetamider, **122**, som prekursorer (schema 36)⁷⁶. Ofta bildades cykliserade, återoxiderade produkter med nöjaktiga till goda utbyten.

Liknande förhållanden användes för radikalreaktionen av både **118** och **122**. Till en återloppsskokande lösning av prekursorerna (ofta 22 mM för **118** och 8 mM för **122**)

tilldroppades 2 ekvivalenter Bu_3SnH och 1 ekvivalent AIBN i motsvarande lösningsmedel (40 mM respektive 14 mM) under 4 timmar. Lösningmedlet som användes anges i tabell 13 och tabell 14. Reaktionerna slutfördes genom återloppskokning över natten. Reaktionsprodukterna och utbytena ges i schema 35 och tabell 13 och schema 36 och tabell 14 för reaktion av **118** respektive **122**.

Schema 35



Tabell 13, Resultat för de intramolekylära radikalreaktionerna som avbildas i schema

35

Ansats	R ₁	R ₂	X	Lösnings- medel	Ut 119	Byt 120	En 121
1	H	H	I	Toluen	-	-	85%
2	H	Me	I	Toluen	20%	60%	20%
3	H	Me	I	Mesitylen	44%	-	-
4*	H	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OMe	I	Toluen	13%	11%	7%
5	H	CH ₂ Ph	I	Toluen	25%	43%	10%
6	H	CH ₂ Ph	I	Xylener	57%	-	-
7	H	CH ₂ Ph	I	Mesitylen	70%	-	-
8	H	CH ₂ Ph	I	(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₅	46%	-	9%
9	H	CH(CH ₃)Ph	I	Toluen	22%	26% (1:1)	
10	OMe	Me	I	Toluen	50%	-	20%
11	OMe	CH ₂ Ph	I	Toluen	25%	-	<1%
12	OMe	CH ₂ Ph	I	Mesitylen	29%	-	-
13	F	Me	I	Toluen	35%	-	17%
14	F	CH ₂ Ph	I	Mesitylen	23%	-	15%
15	H	CH ₂ Ph	Br	Toluen	54%	20% (2:1)	
16	OMe	Me	Br	Toluen	24%	-	33%

* Endast 0,7 ekvivalenter AIBN och 1,4 ekvivalenter Bu₃SnH används till radikalreaktionen

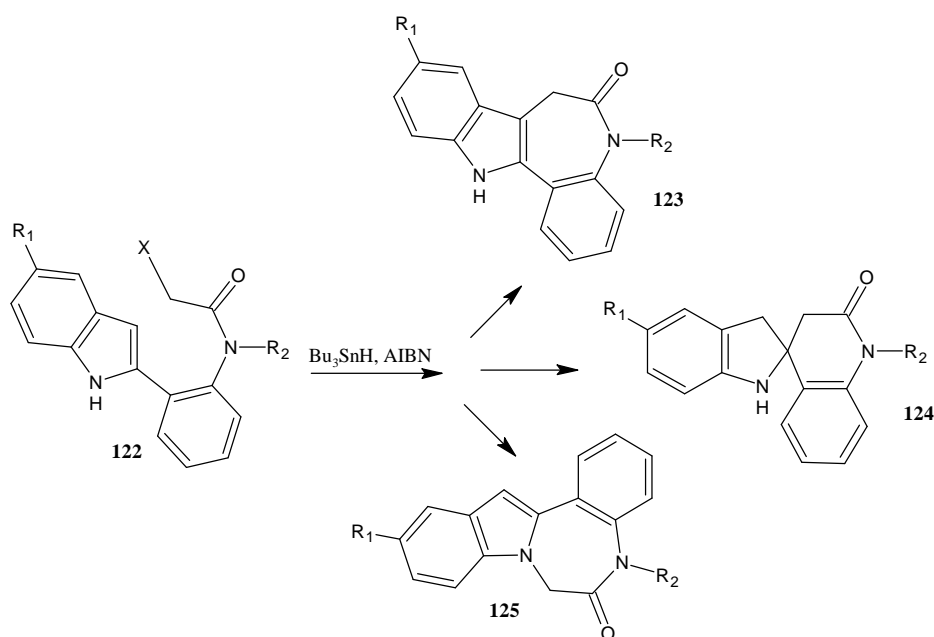
Tabell 13 visar att lösningmedlet, indolsubstituenten R₁, amidkvävet substituent R₂ och halogenen på radikalprekursorn alla inverkar på det totala produktutbytet och fördelningen mellan produkterna **119**, **120** och **121**. Utbytet av cykliserade och återoxiderade 5,14-dihydroindolo[2,1-d]-1,5-benzodiazocin-6-oner, **119**, ökade då lösningmedel med högre kokpunkter användes för radikalreaktionerna. Här kan ansatser 2 och 3, 5 till 8 samt 11 och 12 jämföras trots variationer på prekursor-koncentrationer (t. ex. 16 mM för ansats 5, 22 mM för ansatser 6 och 7 och 24 mM för ansats 8). Enligt Bremner beror detta på att jämvikten mellan amidrotamererna förskjuts mot cisoid-rotameren **118 b** vid högre temperaturer. Denna rotamer krävs för cyklisering. Dessutom ökar högre temperaturer på överföringshastigheten mellan amidrotamererna som nämnts i Jones translokerings-cykliserings-cykliseringsarbete från 2001 (sida 57) ⁵⁴.

Förhållandet mellan rotamererna bestäms även av amidkvävet substituent. En stor substituent befrämjar *cisoid*-rotameren **118 b**. Från cykliseringsansatserna som görs blir det inte klart om en metyl eller en bensylsubstituent ger högre utbyten av cykliserad produkt. Om $R_2 = H$ sker dock endast reduktion.

Då kloracetamidprekursorer utsattes för radikalreaktionen bildades endast reduktionsprodukten **121** och kloracetamidprekursorer har därmed inte inkluderats i tabell 13. Hur brom- eller jodacetamidprekursorer inverkar på produktutbytena har Bremner inte diskuterat men om ansatserna 10 och 16 jämförs verkar jodacetamidprekursorerna ge ett bättre utbyte av oxiderad produkt **119**. Inverkan av gruppen R_1 diskuterades inte.

Vid cyklisering av förening **122** valde Bremner bensylgruppen som amidsubstituent R_2 och jod som lämplig halogen i prekursorerna (schema 36). Som i det tidigare arbetet ökade en stor amidsubstituent på proportionen av *cisoid*-rotamererna av **122**. (Endast *cisoid*-rotamererna är utritad i schema 36). Nöjaktiga utbyten på oxiderade produkter erhöles då mesitylen användes som lösningsmedel och även då toluen användes som lösningsmedel i ansats 1 (tabell 14).

Schema 36



Tabell 14, Resultat för de intramolekylära radikalreaktionerna som avbildas i schema

36

Ansats	R ₁	R ₂	X	Lösnings- medel	Ut 123	Byt 124	En 125
1	H	CH ₂ Ph	I	Toluen	25%	-	-
2	H	CH ₂ Ph	I	Toluen	-	10%	-
3*	H	CH ₂ Ph	I	Toluen	8%	13%	-
4	H	CH ₂ Ph	I	Mesitylen	52%	-	-
5	OMe	CH ₂ Ph	I	Mesitylen	25%	-	30%
6	F	CH ₂ Ph	I	Mesitylen	45%	-	-

*Argonatmosfär användes, toluenet var degasat.

Reaktionsförhållandena som Bremner använde beskrevs redan tidigare. Trots att Bu₃SnH- och AIBN-proportionerna hölls konstanta (2 respektive 1 ekvivalent), tilldroppningstiden hölls vid 4 timmar och substituenterna och lösningsmedlet var samma erhöles olika produktutbyten för ansatserna 1 till 3. Förutom att ansats 3 utfördes under argonatmosfär och med degasat toluen skilde sig dock prekusormängderna i ansatserna ifråga. I ansatserna 1, 2 och 3 användes 0,13 mmol, 0,36 mmol respektive 0,15 mmol prekursor. Speciellt för ansats 2 ledde detta till att en större mängd initiator och mediator tillfördes prekursorerna inom samma tid, 4 timmar, och endast små mängder av spiroföreningen **124** bildades.

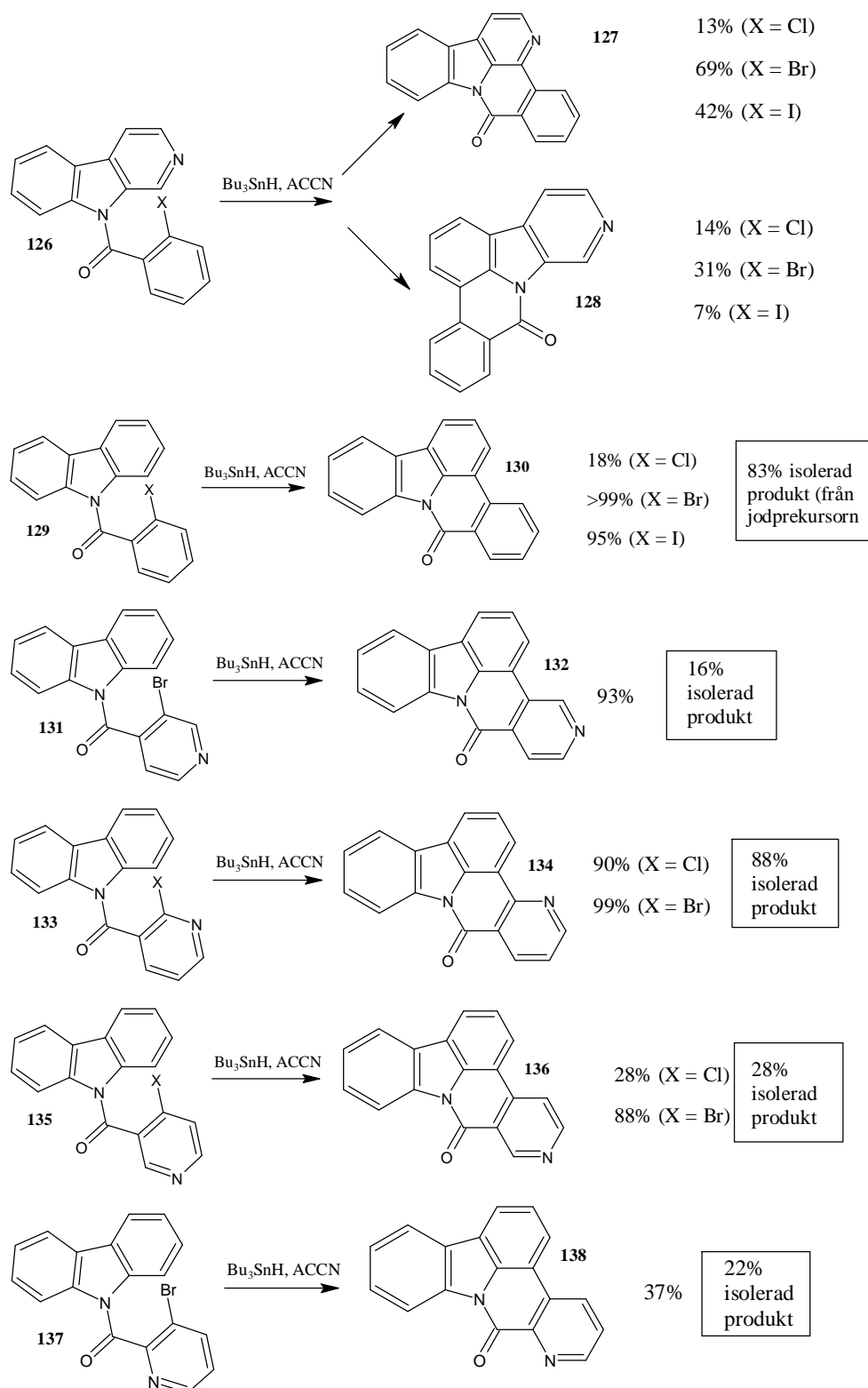
Även om Bremner nöjer sig med att konstatera att produkten **123** kan ha bildats antingen via *7-endo-trig* addition av amidylmetylradikalen med påföljd oxidering eller via omlagring av spiroföreningen med påföljd oxidering kunde skillnaderna i produktutbytena mellan ansatserna 1 och 2 förklaras med att *6-ipso-trig* cyklisering skedde först och omlagring samt oxidering tävlade effektivt med reduktion om Bu₃SnH-koncentrationen hölls tillräckligt låg.

Produktfördelningen för ansats 3 kunde bero på den syrefria atmosfären. Därmed fattades vissa av radikalerna som oxiderar π -radikaler, nämligen Me₂C(CN)OO•- och Bu₃SnOO•-radikalerna och reduktion till spiroförening skedde lättare.

För cykliseringarna i ansatserna 1 och 4 användes precis samma prekursor-, initiatör- och mediatormängder och mesitylen som användes som lösningsmedel i ansats 4 gav som förväntat ett mycket bättre utbyte på **123**. Även produkt **125** isolerades vid ansats 5 då amidylmetylradikalen adderades till indolens N1-ställning istället för C3-ställningen.

År 2005 utförde Markgraf radikalsynteser av bensokantinon **127** och dess analoger ²¹. Bensokantinon **127** och dess N9, C8-cykliserade isomer syntetiserades från 9-(2-halobensoyl)- β -karbolin, **126** (schema 37). Proportionen av bensokantinon jämfört med isomeren föreslogs vara beroende av aryl-halogenbindningsstyrkan i prekursorerna så att den lägsta bindningsstyrkan ledde till högsta selektiviteten mellan N9, C1- och N9, C8-cykliseringarna. Förutom cykliseringarna som visas i schema 37 nedan inträffade även spjälkning av amidbindningar och direkt reduktion. Med undantag av prekursor **133** reagerade klorprekursorer trögt och oreagerade prekursorerna **126**, **129** och **135** isolerades med över 50% utbyten efter reaktionstider på 3,5 timmar. Utbytena, som anges i schema 37, erhöles via GC-MS-analys av råproduktblandningen. Om produkterna isolerades presenteras även utbyten av isolerad produkt i schema 37. Bensokantinon **127** isolerades inte då separation av **127** och **128** visade sig vara svår. Bensokantinon erhöles dessutom från 9-bensoyl-1-klor- β -karbolin i 74% isolerat utbyte. Additionerna ansågs ske *6-endo-trig*.

Schema 37

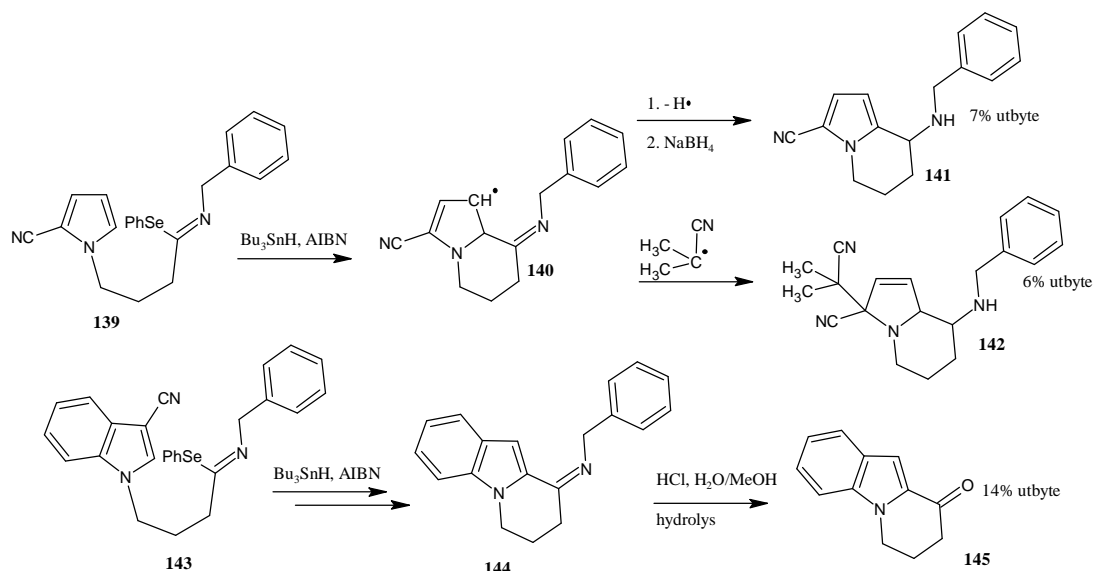


Alla reaktioner ovan utfördes genom transportnåltillsatts av 1,3 ekvivalenter Bu_3SnH och 1 ekvivalent ACCN i toluen till återloppskokande toluenlösningar av

prekursorerna under argonatmosfär i 1 timme. Den slutliga koncentrationen på tennföreningar var 0,0024 M. Omrörning och återloppskokning fortsattes i ytterligare 2,5 timmar.

År 2007 publicerade Bowman och medarbetare studier av imidoylselenider som prekursorer för radikalcykliseringar till dubbel- och trippelbindningar och till heteroarener⁵⁹. Vid cykliseringarna till pyrroler och indoler var dessa aktiverade med en elektronattraherande cyanogrupp. För att minimera ringspänningen i övergångstillståndet valdes dessutom en prekursor som skulle cykliseras *6-exo-trig*. Också vid utförandet av cykliseringarna använde sig Bowman av kunskap om lämpliga reaktionsförhållanden som erhöles från tidigare experiment. Två ekvivalenter Bu_3SnH tillsattes med transportnål under 5 timmar och sex portioner AIBN, sammanlagt 2 ekvivalenter, tillsattes med 45 minuters intervaller. Återloppskokning fortsattes i ytterligare 5 timmar efter slutförd tillsatts av reagensen. Bowman verkade ha beaktat alla faktorer som skulle leda till lyckade cykliseringar. Trots det var utbytena långt ifrån tillfredställande (schema 38). Försök med TTMSS gav liknande proportioner av råprodukt och Bu_6Sn_2 gav endast en svårbehandlad blandning. Reaktionsförhållandena krävde ännu optimering.

Schema 38

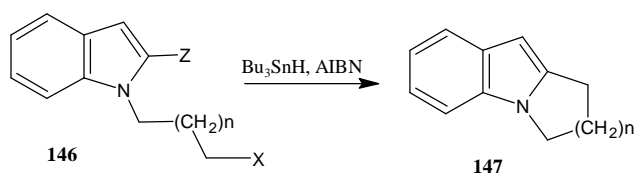


Iminen som erhöles vid oxidation av π -radikalen **140** reducerades med natriumborhydrid före produktisolering då isoleringen av iminen eller hydrolysen till ketonen misslyckades. Förening **144** däremot kunde hydrolyseras och ketonen **145** isolerades. Direkt reducerade ocykliserade produkter isolerades även trots låg Bu_3SnH -koncentration. Bowman drog slutsatsen att cykliseringssteget var mycket långsamt. Trots möjligheten till 5-*exo-trig* cykliseringar av imidoylradikaler till bensenringarna skedde detta ej.

2.2.2.3. Cykliseringar med *ipso*-substitution

Syntes av olika [1,2-*a*]indoler via radikal *ipso*-substitution rapporterades av Caddick mellan 1993 och 1996 (schema 39). I 1993 fungerade tosylgruppen som ipso-substituent⁵². Aryltio- och arylsulfenyl-*ipso*-substituenterna behandlades i 1995⁹⁶. Slutliga arbetet publicerades i 1996⁵³. Dess utbyten och reaktionsförhållanden är tabellerade i tabell 15. Återloppskokande toluen användes om lösningsmedel. Den angivna tiden är reaktionstiden. Tiden inom parentesen anger tilldroppningstiden för Bu_3SnH och AIBN.

Schema 39



Tabell 15, Resultat för intramolekylära radikalreaktionerna som avbildas i schema 39

Ansats	Z	X	n	Utbyte	Ekv. AIBN	Ekv. Bu ₃ SnH	Tid* (minuter)
1	SO ₂ Tol	Br	1	75%	0,2	2,4	125 (5)
2	SO ₂ Tol	Br	2	84%	0,2	2,4	125 (5)
3	SO ₂ Tol	I	1	71%	1	2,1	195 (15)
4	SO ₂ Tol	I	2	71%	1	2,0	175 (15)
5	SO ₂ Tol	I	3	33%	1	2,5	300 (300)
6	SOPh	I	1	46%	0,2	2,1	240 (240)
7	SOPh	I	2	53%	0,2	2,4	360 (240)
8	SOPh	I	3	34%	0,2	1,9	240 (240)
9	SPh	I	1	25%	0,2	2,2	270 (270)
10	SPh	I	2	51%	0,2	2,6	240 (240)

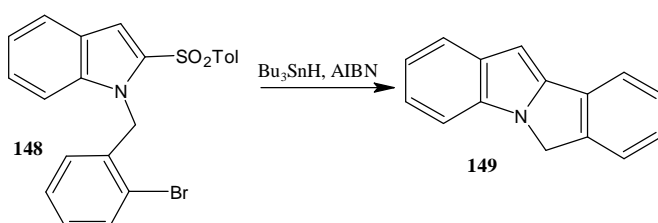
* Tid utanför parentesen utgör den totala reaktionstiden, innanför parentesen tilldroppningstiden.

Cyklisering av prekursorerna i ansatserna 1 till 5 rapporterades för första gången i 1993. Då rapporterades reaktionsförhållandena för cyklisering av jodprekursorn i ansats 3 i detalj. De skiljer sig inte från reaktionsförhållandena rapporterade för cyklisering av samma prekursor i 1996. Också utbytet för cykliseringen i ansats 3, såväl som utbyten för cykliseringarna i ansatserna 4 och 5, är samma i 1993 och 1996. Däremot har utbyten på *ipso*-substituerade produkter för ansatserna 1 och 2 i tabell 15 ökat avsevärt från 1993. Då erhöles utbyten på 43% och 39% för *5-exo-trig* respektive *6-exo-trig* cykliserade produkter. Också debromerade och desulfonylerade produkter isolerades i 1993. Möjligtvis kunde *sänkning* av AIBN-mängden mellan första rapporten i 1993 och artikeln i 1996 ha lett till ökade utbyten vid cyklisering av bromprekursorerna ifråga.

Nya försök år 1996 var *ipso*-substitutioner med aryl- och vinylradikaler. Endast 1,1 ekvivalenter Bu₃SnH användes för reaktionerna. AIBN-mängderna hölls vid 0,2 ekvivalenter, som gett goda resultat i *ipso*-substitutioner med alkylradikaler. 1-(*o*-Brombensyl)-2-tosyl-1*H*-indol cykliserades till 6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indol **149** med

31% utbyte (schema 40). Däremot bildades 9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol då 1-(3-brom-2-propylen)-2-tosyl-1*H*-indol cykliserades, antagligen på grund av en 1,5-sigmatropisk omlagring av *ipso*-substitutionprodukten.

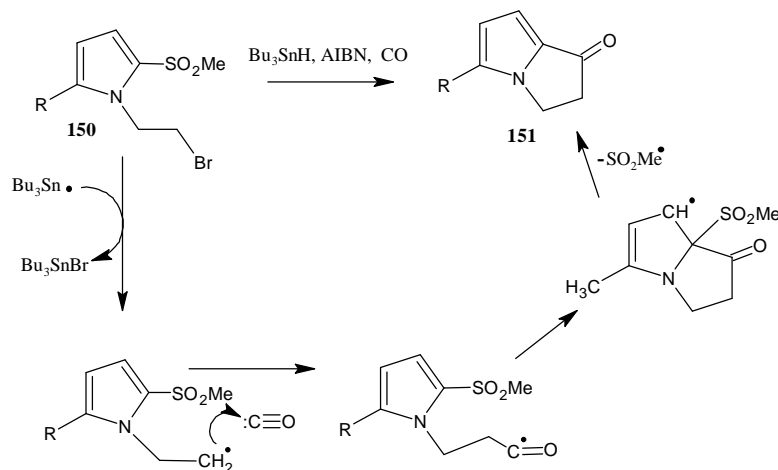
Schema 40

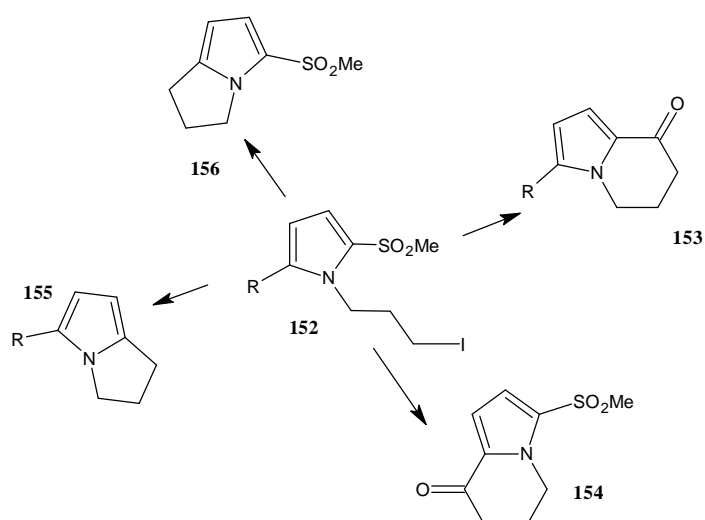


Cykliseringsförsök med 1-(5-jodpentyl)-2-fenyltioindol och 1-(6-jodhexyl)-2-tosylindol, som också utfördes i 1996 ledde inte till cykliseringsprodukter.

År 2000 utförde Miranda, Cruz-Almanza et al. intramolekylära radikalacyleringar av 2-metylsulfonylpyrroler (schema 41) ⁷⁵. För reaktionsförhållandena refererar forskarna till deras tidigare arbete som diskuteras på sida 51. I motsats till tidigare arbetet där tillsatts av AIBN och Bu_3SnH skedde i 3 portioner erhålls utbytena i tabell 16 via tillsatser av upp till 5 portioner Bu_3SnH och AIBN. De totala Bu_3SnH - och AIBN-mängderna anges även i tabell 16. Också mekanismen för karbonylerings-cykliseringsmekanismen i schema 41 liknar den tidigare mekanismen (schema 30) förutom att cykliseringarna nu skedde främst genom *ipso*-substitution.

Schema 41





Tabell 16, Resultat för de intramolekylära radikalreaktionerna som avbildas i schema

41

Ansats	Produkt	Utbyte	Ekvivalenter AIBN och Bu ₃ SnH
1	151 , R=H*	81%	2
2	151 , R=COCH ₃ *	63%	2
3	153 , R=H 154 , R=H 156 (från R=H)	54% 28% 13%	1,6
4	153 , R=COCH ₃ 155 , R=COCH ₃ 156 (från R=COCH ₃)	7% 81% 11%	2

* Det bildas även små mängder debromerade utgångsämnen

Så som schema 41 och tabell 16 ovan visar, har förening **152** cykliserats på flera olika sätt. I ansats 3 dominerar den förväntade karbonylerings-*ipso*-substitutionssekvensen. Emellertid aktiverade metylsulfonylgruppen även pyrrolens 5-ställning för homolytisk aromatisk substitution och produkter av homolytisk aromatisk substitution isolerades med ett sammanlagt utbyte på 41% (28% + 13%). När förening **152** aktiverades med två elektronattraherande grupper på pyrrolen (ansats 4) kunde karbonylering inte längre tävla effektivt med den snabba *5-exo-trig* cykliseringen. Karbonylerings-*ipso*-substitutionsprodukten isolerades med ett utbyte på endast 7%. *5-Exo-trig*

cykliseringen där metylsulfonylgruppen *ipso*-substituerades dominerade men även metylkarbonylgruppen kunde *ipso*-substitueras för att bilda förening **156**. Då förening **152** cykliserades utan kolmonoxid isolerades förening **156** med 23% utbyte. Förening **155** (R=COCH₃) isolerades med 74% utbyte.

Då den oaktiverade 1-(2-jodetyl)pyrrolen utsattes för karbonylerings- cykliseringsförhållandena bildades endast 1-(2-formyletyl)pyrrol. I motsats till 1-(2-jodetyl)indol som cykliserades framgångsrikt i Mirandas och Cruz-Almanzas tidigare arbete (sida 51) tycks pyrrolen kräva en elektronattraherande substituent för att främja cyklisering.

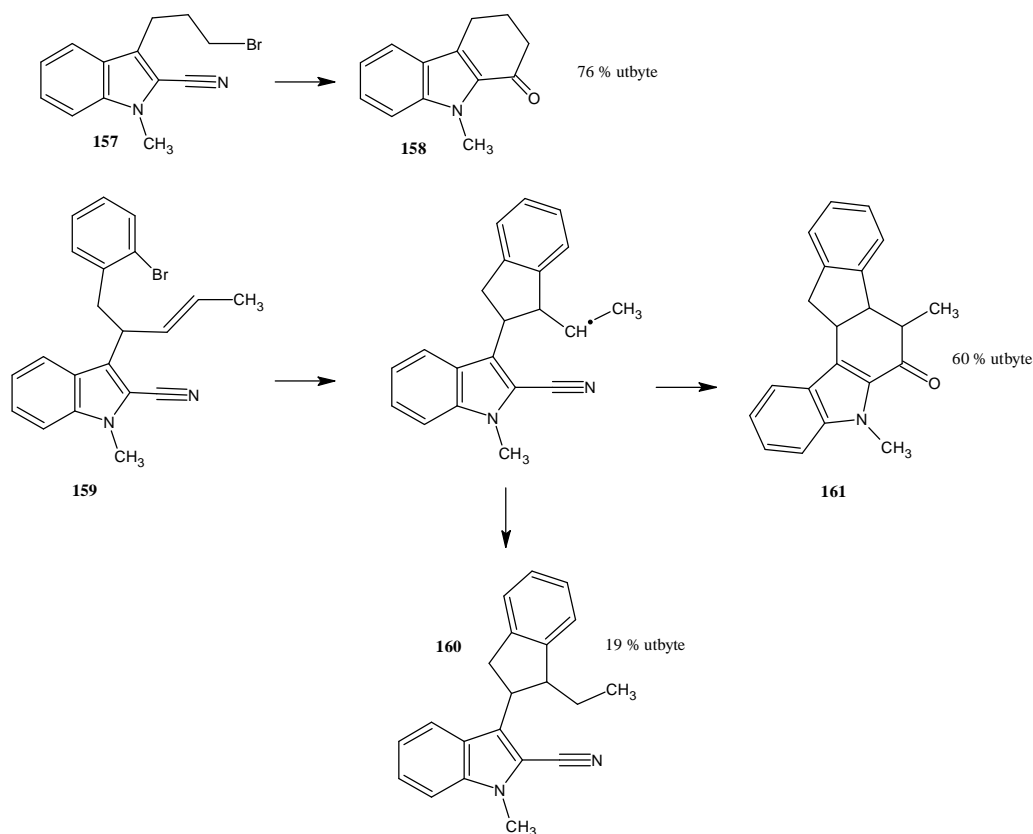
Bowman bestyrker denna iakttagelse. Enligt honom är cykliseringar till indolringar ofta mera framgångsrika än cykliseringar till pyrroler eftersom indolens 5-ring är svagare aromatisk än pyrrolringen ⁵⁹. Detta leder ibland till att cykliseringar till indolen följs av reduktion av intermediära radikalen. Detta bestyrks även av Tsuge (sida 50) ⁹² och Harrowven (sida 58) ⁹³.

2.2.3. Övriga Bu₃SnH-medierade cykliseringar

Såsom redan diskuterats på sidan 57 i samband med Jones syntes av ABCE-ringarna till *Strychnos* och *Aspidosperma* alkaloiderna, kan en *6-endo-trig* cyklisering från indolens C3- till C2-ställningen styras om till en *5-exo-trig* spirocyklisering genom substitution av 2-ställningen med en cyanogrupp. I Fangs syntes från 1993 utfördes just sådana spirocykliseringar med bland annat 3-(4-brombutyl)-2-cyano-1-metylindoler och 3-(3-*o*-bromfenylpropyl)-2-cyano-1-metylindoler som utgångsföreningar ⁹⁷. Även ett försök till spirocyklisering av 3-(3-brompropyl)-2-cyano-1-metylindol, **157**, utfördes. Istället för *4-exo-trig* spirocyklisering bildades karbazolonen **158** med ett utbyte på 76% (schema 42). Författarna nämner inte hur 2-iminotetrahydrokarbazolen, som måste ha bildats vid addition av alkylradikalen till cyanogruppen med påföljd Bu₃SnH-reduktion, överfördes till karbonylgruppen i tetrahydrokarbazolonen. Då reaktionerna utfördes i mikroskala skulle mindre än 0,02 ml vatten krävas till att bilda karbazolonen, en mängd som lätt kan ha tillförts vid produktrening.

Förening **159** framställdes för att fastställa skillnader i reaktiviteten mellan alken- och indolbindningar. Additionen skedde selektivt till alkendubbelbindningen. Den bildade intermediären kunde sedan antingen reduceras eller cykliseras till karbazolonen **161**.

Schema 42



Alla cykliseringar utfördes genom tildroppning av en blandning av 1,2 ekvivalenter Bu_3SnH och 0,2 ekvivalenter AIBN i 20 ml bensen med transportnål till prekursorerna i återloppskokande bensen under kvävgasatmosfär under 200 minuter. Återloppskokning fortsattes i ytterligare 6 timmar.

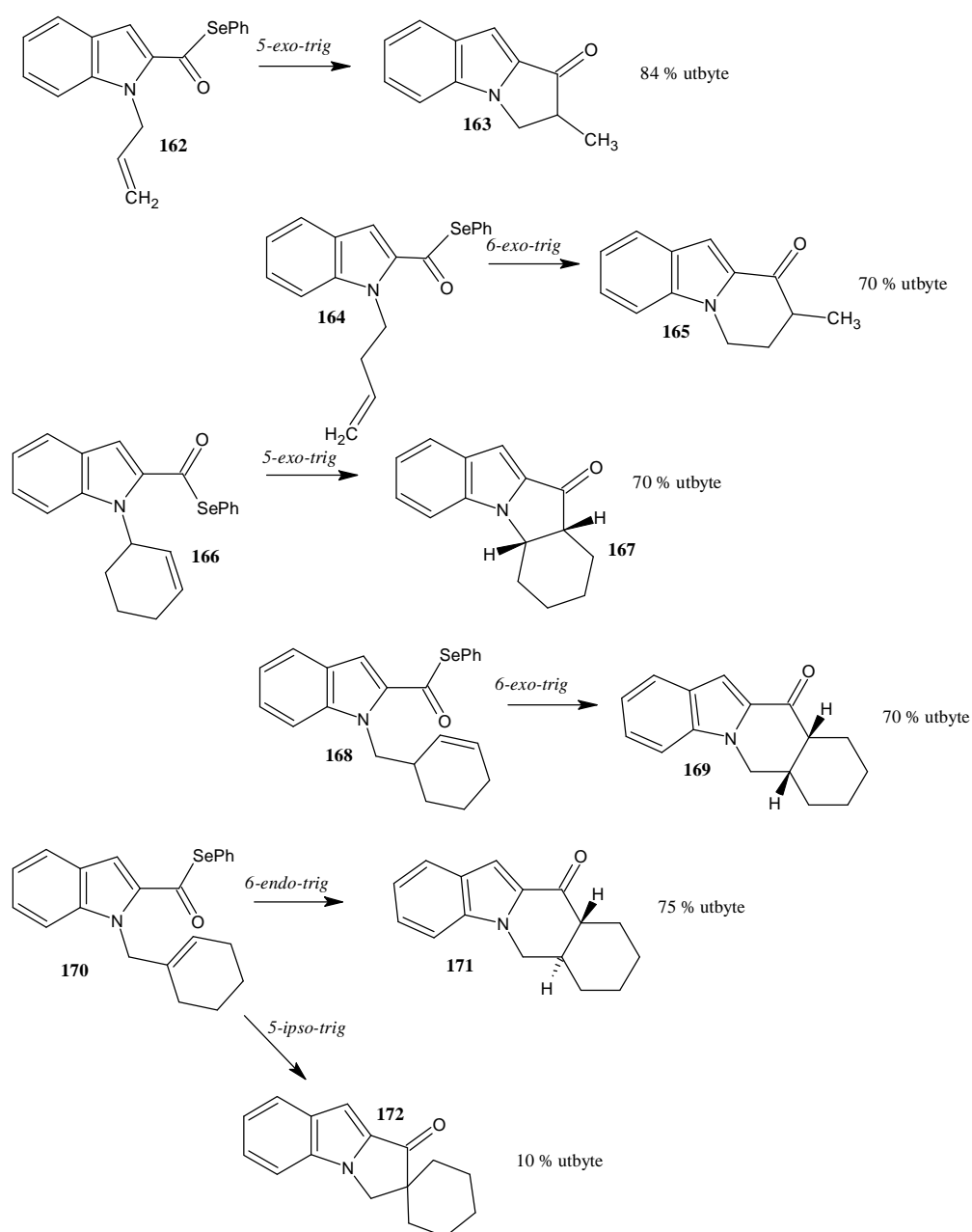
3-(4-Brom-1-metylbutyl)-2-cyano-1-metylundol cykliserades även med 0,4 ekvivalenter AIBN. Då isolerades även AIBN-addukten av spirocykliseringsprodukten.

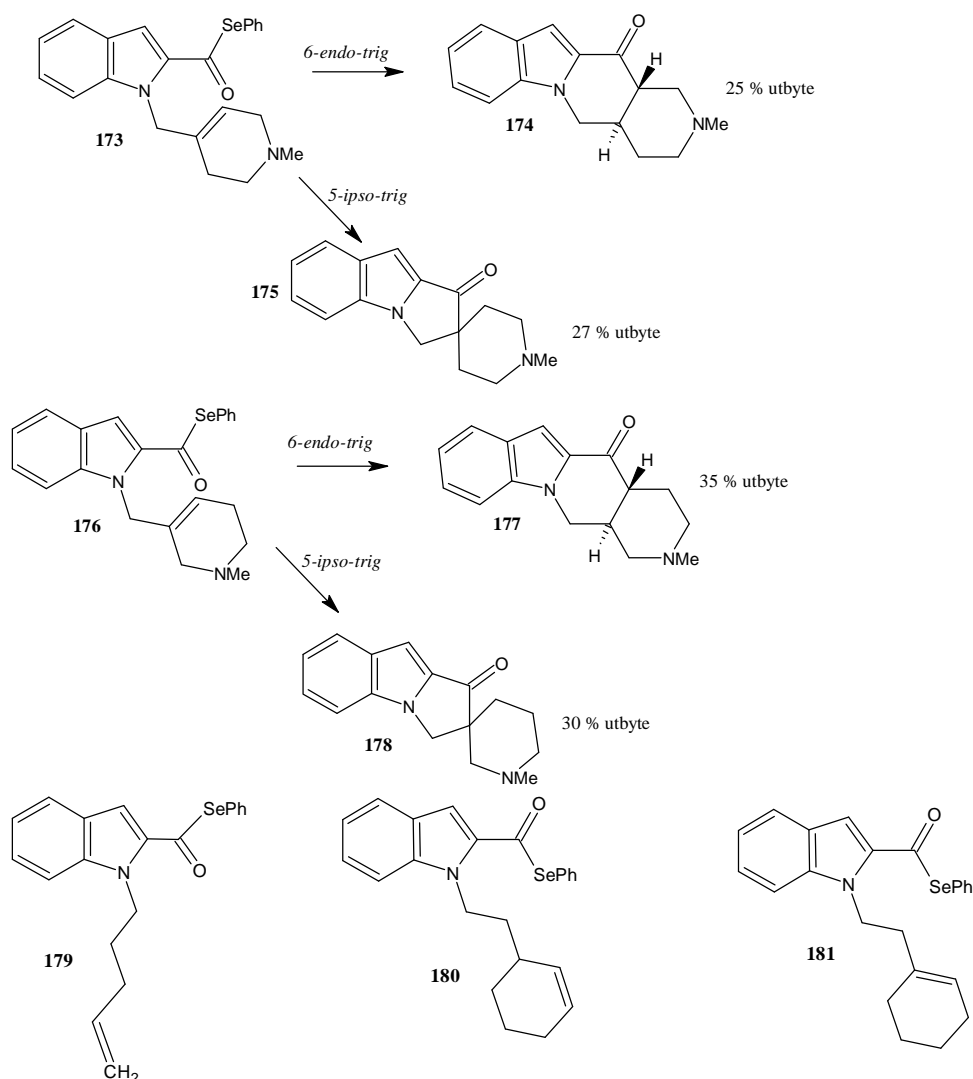
I 2004 publicerade Bennasar och medarbetare två artiklar som behandlar 2-indolylacylradikaler^{67, 68}. I den första artikeln behandlas cykliseringar till alifatiska och alicykliska dubbelbindningar⁶⁷, i den andra behandlas cykliseringar till

aromatiska π -bindningar⁶⁸.

Prekursorer, syntesprodukter och utbyten, som presenterades i första artikeln syns i schema 43 nedan. Vid alla ansatser användes 1,1 ekvivalenter Bu_3SnH och 0,1 ekvivalenter AIBN, som tillsattes med transportnål till återloppsskokande bensenlösningar av prekursorerna. Som i Fangs arbete ovan cykliserades prekursorerna reduktivt och de katalytiska AIBN-mängderna räckte väl för initiering.

Schema 43



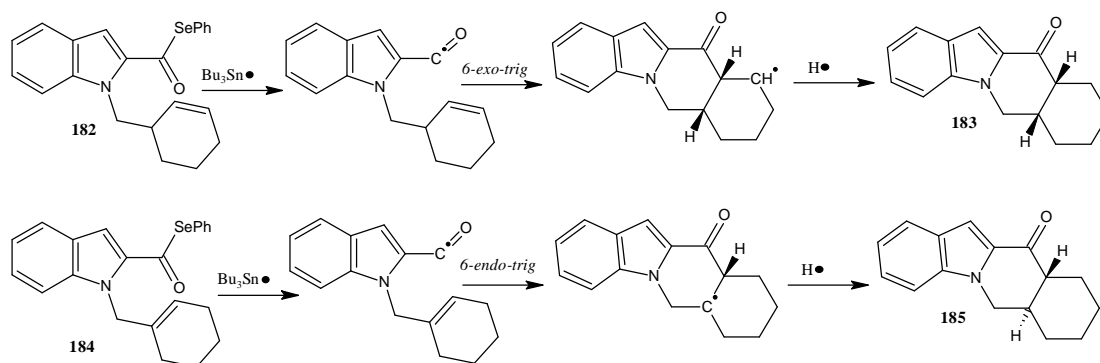


Som synes från schema 43 sker reaktionerna huvudsakligen 5- och 6-*exo-trig* med goda utbyten. Som diskuteras på sida 23 bildas ofta även *endo*-cykliserade föreningar, ifall att *ipso*-cyklisering leder till spiroföreningar. Så är fallet då föreningarna **170**, **173** och **176** cykliserades. Hastigheten för *ipso*-cykliseringen minskar då addition i detta fall sker till den mera substituerade ändan på dubbelbindningen. För prekursorerna **170** sker därmed nästan enbart 6-*endo-trig* cyklisering. Då *endo*/ *ipso*-produktfördelningen hölls relativt konstant, trots variationer i Bu_3SnH -koncentrationen, drog Bennasar slutsatsen att förhållandet avspeglade kinetisk kontroll. För prekursorerna **173** och **176** antog Bennasar att den jämna fördelningen mellan *endo*- och *ipso*-cyklisering beror på att azinringens kväveatom minskar på 6-*endo-trig* cykliseringshastigheten. 7-*Ipsotrig* cyklisering av föreningarna **179** och **180** misslyckades. Likaså isolerades varken 6-*ipso-trig* eller 7-*endo-trig* cykliserade

produkter då **181** utsattes för reaktionsförhållandena.

Från schema 43 ses även att både *cis*- och *trans*-tetracykler isolerades. Mekanismen för deras uppkomst avbildas i schema 44 nedan.

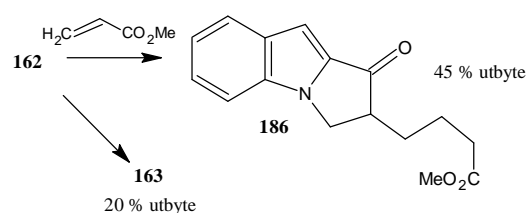
Schema 44



Cis-tetracykler uppkommer vid *exo*-cykliseringar på grund av steriska faktorer. Reduktion av den cykliserade radikalen inverkar inte på stereoisomerin. Vid *endo*-cykliseringar däremot bildas en brohuvudradikal som reduceras till den stabilare *trans*-isomeren.

Bennasar var även intresserad av en tandemreaktion där förening **162** cykliserades med påföljd addition av metylakrylat. Fem ekvivalenter metylakrylat användes vid försöket. Produktsammansättningen syns i schema 45 nedan. Direkt addition av metylakrylat till indolylacylradikalen skedde inte vilket bestyrker att 5-*exo-trig* cykliseringen skedde snabbt.

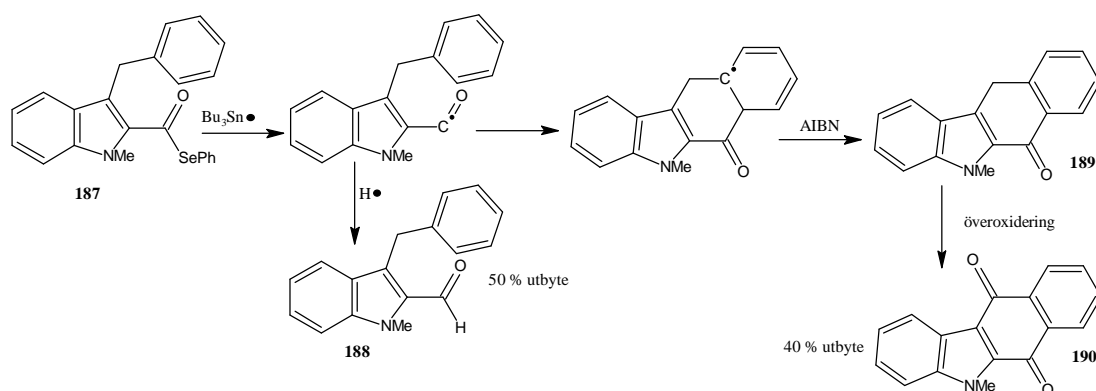
Schema 45



I Bennasars andra artikel från 2004 behandlas förutom Bu_3SnH -mediering även

Bu₆Sn₂ och TTMSS som mediatorer vid homolytiska aromatiska substitutioner med 2-indolylacylradikaler⁶⁸. Endast förening **187** kunde dock cykliseras med Bu₃SnH som mediator. Produkten av homolytisk aromatisk substitution **189** isolerades inte utan endast överoxiderade produkten **190** (schema 46). Också Bu₆Sn₂-mediering gav nöjaktigt utbyte på **190** (schema 53, sida 88).

Schema 46

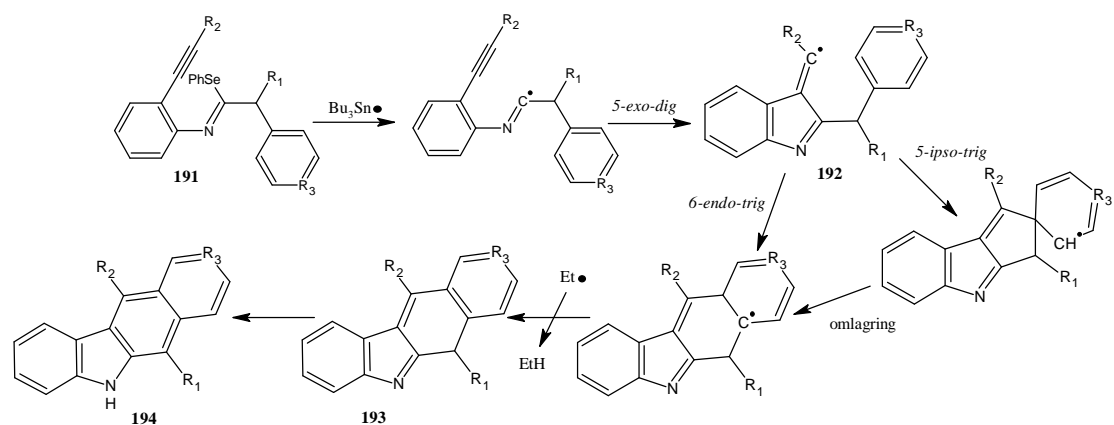


Homolytisk aromatisk substitution krävde betydligt större Bu₃SnH- och AIBN-mängder än de tidigare reductiva cykliseringarna: 1,8 ekvivalenter av både mediator och initiator. Bu₃SnH tillfördes med transportnål till en återloppskokande lösning av prekursorerna i cyklohexan-acetonitril. Reaktionen slutfördes på 4 timmar.

Cykliseringsförsök på 1-bensyl-2-fenylselenokarbonylindol misslyckades. Med Bu₆Sn₂ och TTMSS isolerades cykliserade produkter.

År 2005 utförde Bowman en tandemreaktion där en imidoylradikal cykliserades till en alkyne, varpå den bildade 3-(3*H*-indolyl)vinylradikalen deltog i en homolytisk aromatisk substitution och tautomeriserades till [b]karbazolen **194** (schema 47)²⁶. Andra cykliseringssteget skedde sannolikt via *ipso*-cyklisering även om *endo*-cykliseringen inte kunde uteslutas.

Schema 47



Tandemreaktionen utfördes med stor variation av substituenterna R_1 och R_2 .

Vinylradikalen cykliserades även till en pyridinring ($\text{R}_3=\text{N}$) varpå ellipticin isolerades. Reaktionstiderna varierade även markant. Substituenterna, reaktionstiderna och utbytena för de enskilda reaktionerna ges i tabell 17 nedan.

Tabell 17, Resultat för de intramolekylära radikalreaktionerna som avbildas i schema

47

Ansats	R ₁	R ₂	R ₃	Utbyte på [b]karbazolen	Tid (h)
1	H	Ph	C	33% ♦	7
2	H	Me	C	15%	24
3	Me	Ph	C	55%	48
4	Me	Me	C	54%	48
5	Me	CH ₂ OAc	C	40%	72
6	Me	SiMe ₃	C	18% * ♣	48
7	Me	H	C	18%	6
8	Me	CO ₂ Me	C	19% *	72
9	Me	Me	N	61%	72

♦ med AIBN/Δ

*Det bildas även indoler

♣ Produkten saknar trimetylsilylgruppen

De låga utbytena vid ansatserna 6, 7 och 8 beror på tävlande reaktioner. Reduktion av vinylradikalen med Bu₃SnH inträffade vid ansatserna 6 och 8. Dessutom uppträdde desilylering vid ansats 6 då både indolen som isolerades, en 3-formylindol, och karbazolen saknar trimetylsilylgruppen. Vid ansats 7 adderades tributyltennradikalen till den terminala trippelbindningen.

Förutom för ansats 1 erhöles dåliga utbyten med Bu₃SnH, AIBN och toluen som lösningsmedel. Bowman fann att de bästa karbazolutbytena erhöles då 10 ekvivalenter av initiatorn Et₃B tillsattes deoxygenerade lösningar av imidoyseleniden och Bu₃SnH i toluen vid rumstemperatur varefter luft tilläts tränga in i reaktionsblandningen via en transportnål under omrörning i 24 timmar. Deoxygenering, tillsatts av 10 ekvivalenter Et₃B och lufttillsats via transportnål upprepades och reaktionsblandningen omrördes tills imidoyseleniden hade förbrukats helt, enligt tiderna angivna i tabell 17. Vid syntes av ellipticin (ansats 9) upprepades Et₃B-tillsatserna 3 gånger med 24 timmar mellan tillsatserna. Sista tillsatsen följdes av omrörning i 72 timmar enligt tabell 17. Deoxygenering före initiatortillsatsen krävdes för att förhindra att Et₃B autoxiderades

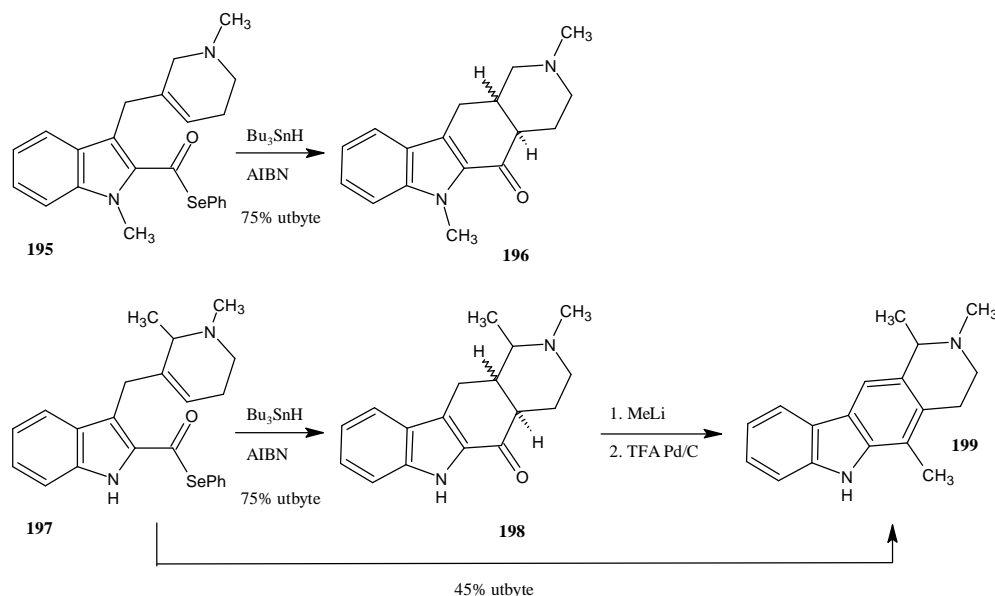
för snabbt.

Även Bu_3GeH användes som mediator vid ellipticinsyntes. Ett optimerat utbyte på 49% erhöles (sida 99).

Delsteg till andra pyrido[4,3-b]karbazoler har även utförts med hjälp av radikalcyklisering. År 2006 rapporterade Bennasar att 2-fenylselenokarbonylindolen **197** kunde cykliseras *6-endo-trig* varefter reaktion med metyllitium för att tillföra C5 metylgruppen och dehydratisering och dehydrering med TFA-Pd/C ledde till (\pm)guatambuin **199** i 45% utbyte (schema 48)⁶⁹. Guatambuin, ett tetrahydroderivat av olivacin, har isolerats från flera *Aspidosperma* arter.

Förutom **197** cykliserades även **195** i en förstudie till (\pm)guatambuinsyntesen. I motsats till Bennasars tidigare reductiva *endo*-cykliseringar där Bu_3SnH reducerade intermediärerna stereoselektivt (schema 43, sida 72)⁶⁷ erhöles nu blandningar på *cis*- och *trans*- tetracykler vid reduktionen. Vid cyklisering av **195** erhöles en 1:2 blandning av *cis*- respektive *trans*-isomererna.

Schema 48



Cykliseringarna utfördes genom tilldroppning av 0,1 ekvivalenter AIBN och 1,3

ekvivalenter Bu_3SnH i en liten mängd bensen, med transportnål, till återloppskokande bensenlösningar av prekursorerna under 1, (**195**), eller 2 (**197**) timmar. Den slutliga prekursorkoncentrationen var 0,06 M för **195**. Förening **197** löste sig dåligt i bensen och prekursorkoncentrationer på 0,02 M användes. Cykliseringsförsök med ett acetonitril-bensenlösningssystem, som bättre löste **197**, ledde endast till dimerisering.

3. Hexabutylditenn

3.1. Reaktionsförhållanden och mekanismen

Som redan diskuterats på sida 20, tävlar direkt reduktion bland annat med translokeringar och additioner då Bu_3SnH används som mediator. Huruvida reduktion eller translokeringar och additioner föredras beror på stannankoncentrationen såväl som hastighetskonstanterna för reaktionerna ifråga. Hexabutylditenn, Bu_6Sn_2 , däremot saknar en reducerande väteatom och används därmed ofta framgångsrikt som mediator i homolytiska aromatiska substitutioner där cykliseringsförsök med Bu_3SnH misslyckats. Hexabutylditenn lider av samma nackdel som Bu_3SnH . Mediatorn är toxisk. Dessutom är Bu_6Sn_2 cirka 3 gånger dyrare än Bu_3SnH ⁶³.

Cykliseringarna som följer utförs i återloppskokande bensen med en solljuslampa som värme/ljuskälla. Då sönderfaller Bu_6Sn_2 till två tributylstannylradikaler som sedan deltar i en $\text{S}_{\text{H}}2$ reaktion med prekursor. Som prekursorer i arbetena som följer används alkyljodider och acylselenider.

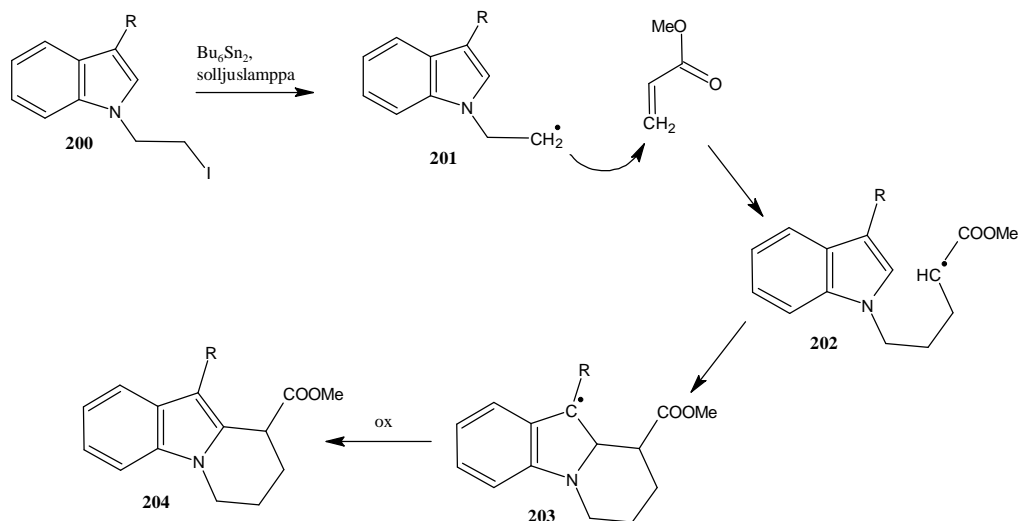
Då reaktionerna utförs utan initiator och dessutom så att de bästa utbytena erhålls med 2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 eller mera är det sannolikt att $\text{Bu}_3\text{SnOO}\cdot$ fungerar som väteatomabstraherare vid oxidation av den intermediära π -radikalen. Andra oxidationsmekanismer för Bu_6Sn_2 diskuteras i samband med arbetena som följer. Den besläktade mediatoren Me_6Sn_2 har använts till syntes av camphotecinalkaloider. Metylradikaler nämns då som väteatomabstraherare ^{98, 99}.

3.2 Hexabutylditennmedierade cykliseringar

Hexabutylditennmediering användes år 2000 för en tandem additions-cykliseringssekvens då försök med Bu_3SnH ledde till reduktionsprodukt ¹⁰⁰. Den utförda reaktionssekvensen presenteras i schema 49 nedan. Här adderades 1-indolyletylradikalen intermolekylärt till metylakrylat, varpå adduktradikalen **202** cykliserades *6-exo-trig* och oxiderades till bensindolizidinderivatet **204**.

Gruppen R var olika elektronattraherande substituenten eller en väteatom.
 Substituenterna ifråga och de erhållna utbytena syns i tabell 18.

Schema 49

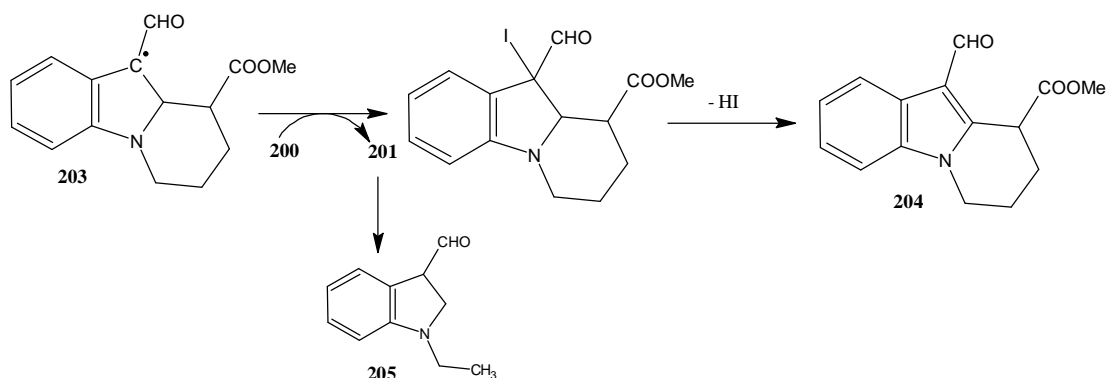


Tabell 18, Resultat för additions-cykliseringssekvensen som avbildas i schema 49

Ansats	Produkt	Utbyte
1	R=H	15%
2	R=CHO	45%
3	R=CO ₂ Me	60%
4	R=COCO ₂ Et	32%
5	R=CN	54%

Vid ansats 2 isolerades också 1-etyl-3-formylindol **205** med 31% utbyte trots de oxidativa förhållandena. Miranda och Cruz-Almanza föreslog att oxidationssteget kunde ske via halogenöverföring mellan π -radikalen **203** och prekursor **200**. Då jodsubstituerade tricykeln omaromatiserades till **204** kunde HI reducera alkylradikalen **201** för att bilda indolen **205** (schema 50).

Schema 50



Denna oxidationsmekanism skulle kräva endast katalytiska mängder Bu_6Sn_2 . Reaktionen visade sig emellertid kräva 2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 . Enligt författarna kunde höga stannankoncentrationer krävas då en primär alkylradikal **201** bildas från den resonansstabiliserade radikalen **203**.

Man kunde anta att S_H2 -abstraktion av prekursorns jodatombildning med $Bu_3Sn\cdot$ och omaromatisering av π -radikalen genom abstraktion av en väteatom med $Bu_3SnOO\cdot$ ledde till att 2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 krävdes. Reduktionsprodukten **205** kan ha bildats om alkylradikalen **201** även fungerade som oxidationsmedel vid omaromatisering. Möjligtvis minskade substitution med en 3-formylgrupp på indolyletylradikalens nukleofilitet vilket skulle sänka reaktionshastigheten för addition till metylakrylat och tillåta reduktion till **205**.

Reaktionerna utfördes genom att bestråla degasade bensenlösningar av prekursor (0,02 M), 4 ekvivalenter metylakrylat och 2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 med en solljuslampa så att bensenlösningen återloppskokade. Reaktionstiderna varierade mellan 6 och 12 timmar. Förbrukning av prekursor kontrollerades med tunnskiktskromatografi.

Tandem additions-cykliseringssekvensen tillämpades även på 2-formyl-1-(2-jodetyl)pyrrol. 3-Formyl-8-karbmetoxi-5,6,7,8-tetrahydroindolizin isolerades med ett utbyte på 23%.

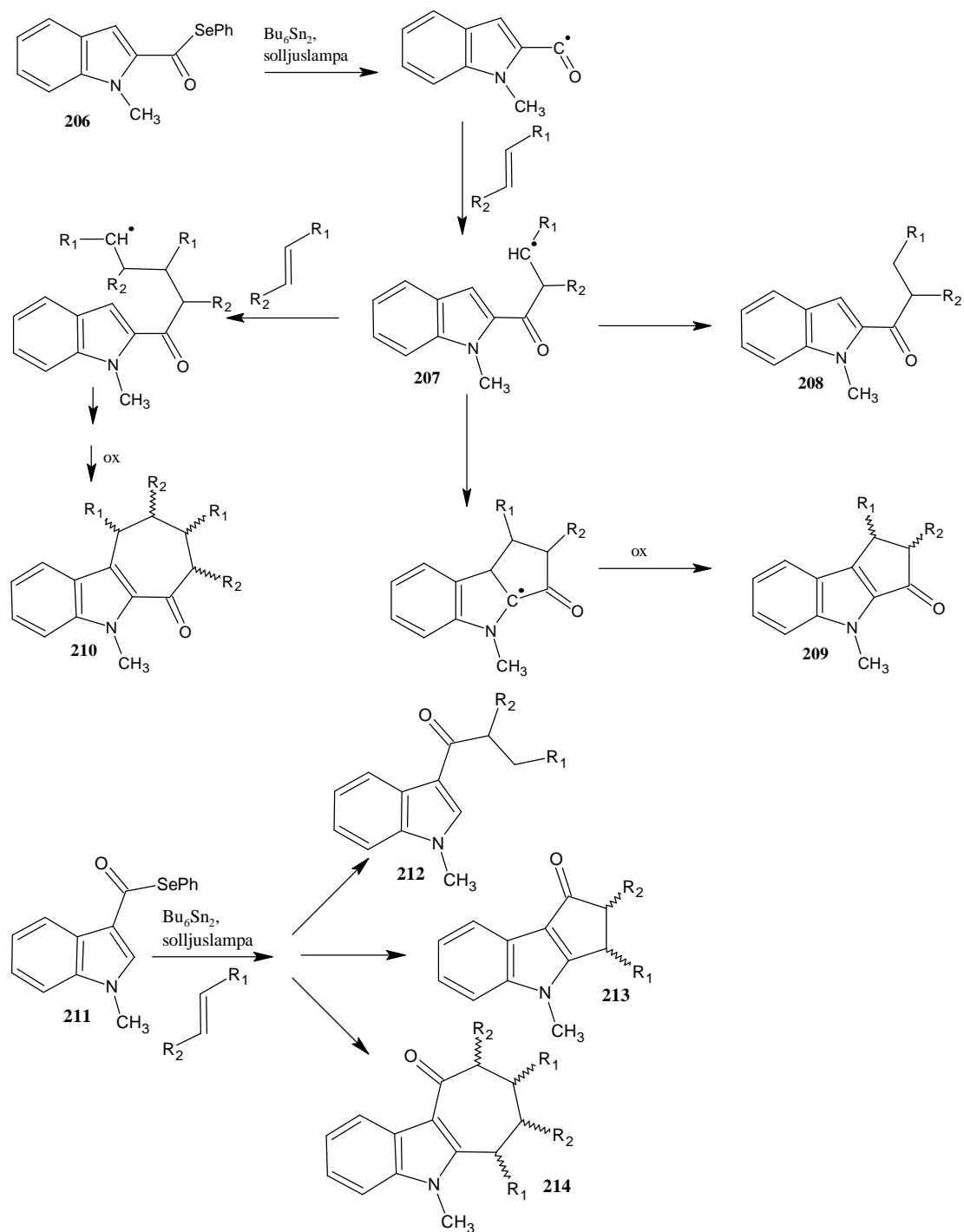
Liknande tandemreaktioner utfördes sedan av Bennasar år 2001⁶⁵ och 2002⁶⁶.

Fenylselenokarbonylindoler var här prekursorer och förutom metylakrylat användes även andra alkener som radikalacceptorer. Förutom additions-cykliseringsprodukter isolerades även additionsprodukter och bis-additions-cykliseringsprodukter då 5-*endo-trig* cyklisering skedde långsamt (schema 51). Med Bu_3SnH som mediator bildades i vissa fall additionsprodukter, i vissa fall reducerades prekursorerna direkt.

Addition av indolylacylradikalen till alkenen krävde ofta att alkenen var elektronfattig. Således reagerade 2-indolylacylradikaler endast med alkener med minst en -M-substituent. Den erhållna adduktradikalen var därmed resonansstabiliserad men även elektrofil, vilket ledde till att 5-*endo-trig* cyklisering skedde mycket långsamt. Till exempel förening **208** kunde bildas om adduktradikalen **207** i stället för att cykliseras reagerade med överskott Bu_6Sn_2 . Enligt Bennasar kunde en tennenolat ha bildats som hydrolyserades vid rening.

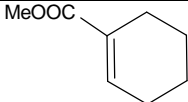
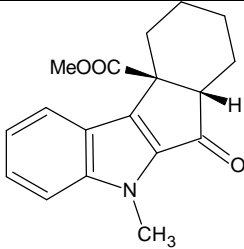
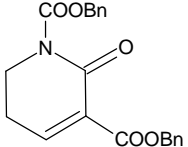
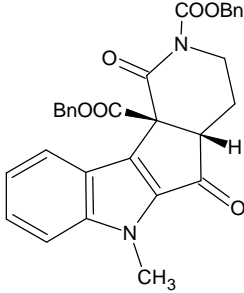
I schema 51 avbildas mekanismer där en 2-fenylselenokarbonylindol bildar additions-, additions-cykliserings- och bis-additions-cykliseringsprodukter. För 3-fenylselenokarbonylindolers reaktioner gäller motsvarande mekanismer.

Schema 51



Tabell 19 ger exempel och utbyten på cykliseringsprodukter.

Tabell 19, utbyten på cykliseringsprodukter som avbildas i schema 51

Ansats	Indol	Alken		Produkt	Utbyte
		R ₁	R ₂		
1	206	CO ₂ Me	CO ₂ Me	209 , trans stereoisomeren	45% (41% från dimetylmaleat)
2	206	CO ₂ Me	Me	209 , 4:3 blandning på cis- och transomerer	71%
3	206	SO ₂ Ph	H	209	22%
4	206	CN	H	210 , en 4:1 blandning av cis- och transomerer	42%
5	206	CO ₂ Me	H	210 , en 3:1 blandning av cis- och transomerer	61%
6	206				53%
7	206				41%
8	211	CO ₂ Me	Me	213 , en 6:1 blandning av trans- och cisisomerer	32%
9	211	CN	Me	213 , en 1:1 blandning av cis- och transomerer	20%
10	211	C ₆ H ₁₃	H	213	15%
11	211	OAc	H	213	15%
				214 , en 6:1 blandning av trans- och cisisomerer	15%

Från tabell 19 ses att även om 2-indolylacylradikaler krävde alkener med mesomert elektronattraherande grupper för att åstadkomma lyckade additions-cykliseringssekvenser så skedde tandemreaktioner även med 3-indolylacylradikaler och elektronrika alkener, dock med dåliga utbyten (ansatser 10 och 11). Även om det intermolekylära additionssteget var snabbare för 3-indolylacylradikalen (detta gällde även Bu_3SnH -medierade reaktioner) var cykliseringssteget långsammare. Reaktioner mellan 3-indolylacylradikalen och dimetylfumarat, akrylonitril, metylakrylat eller metyl-1-cyklohexenkarboxylat ledde endast till invecklade produktblandningar. Däremot skedde addition-cyklisering eller bis-addition-cyklisering för de ovannämnda alkenerna och 2-indolylacylradikaler med goda utbyten (ansatserna 1, 4, 5 och 6).

Den omättade estern metylkrotonat gav de bästa utbytena av additions-cykliseringsprodukter både för 2- och 3-indolylacylserierna (ansatserna 2 och 8). Även om esterns karbmetoxigrupp ökar elektrofiliciteten för π -bindningen och därmed additions hastigheten av indolylacylradikalen, minskar esterns metylsubstituent elektrofiliciteten på adduktradikalen tillräckligt för en framgångsrik *5-endo-trig* cyklisering.

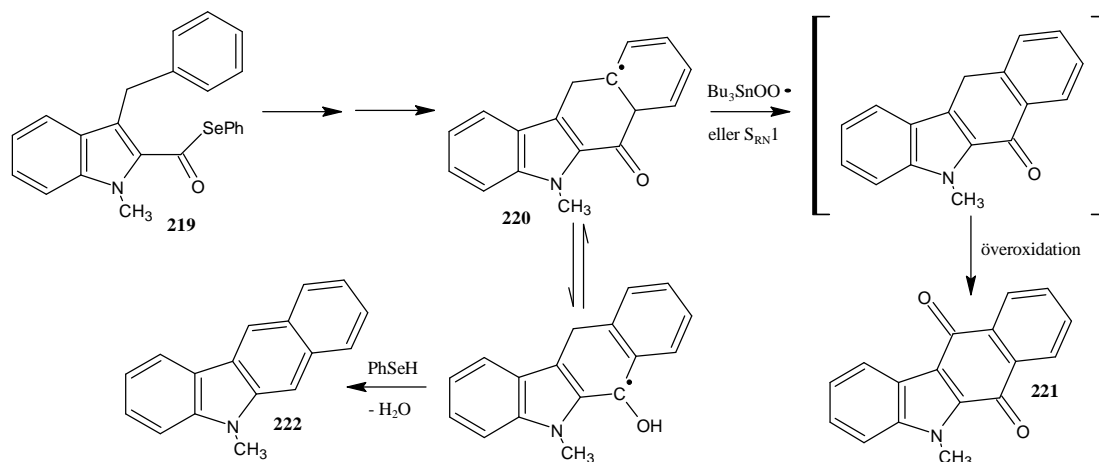
Tandemreaktionerna utfördes med ett överskott på 4 ekvivalenter omättad förening, som tillsammans med prekursor (0,02 M) och 1,2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 återloppskokades i bensen i 24 timmar. En 300 W solljuslampa fungerade som värme- och ljuskälla. Bennasar noterade dock att även då 1 ekvivalent metylakrylat användes vid ansats 5 bildades endast bis-additions-cykliseringsprodukten **210**.

Cykliseringar av 1-bensyl-2-fenylselenokarbonylindol **215** (schema 52) och 3-bensyl-2-fenylselenokarbonyl-1-metylindol **219** (schema 53) utfördes av Bennasar i 2004⁶⁸. Då cykliserade produkter erhöles även med 0,2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 föreslog Bennasar att oxidering av den cykliserade π -radikalen kunde ske förutom med $\text{Bu}_3\text{SnOO}\cdot$ även via en pseudo $\text{S}_{\text{RN}}1$ -mekanism som illustreras för cyklisering av **215** i schema 52.



87

Schema 53

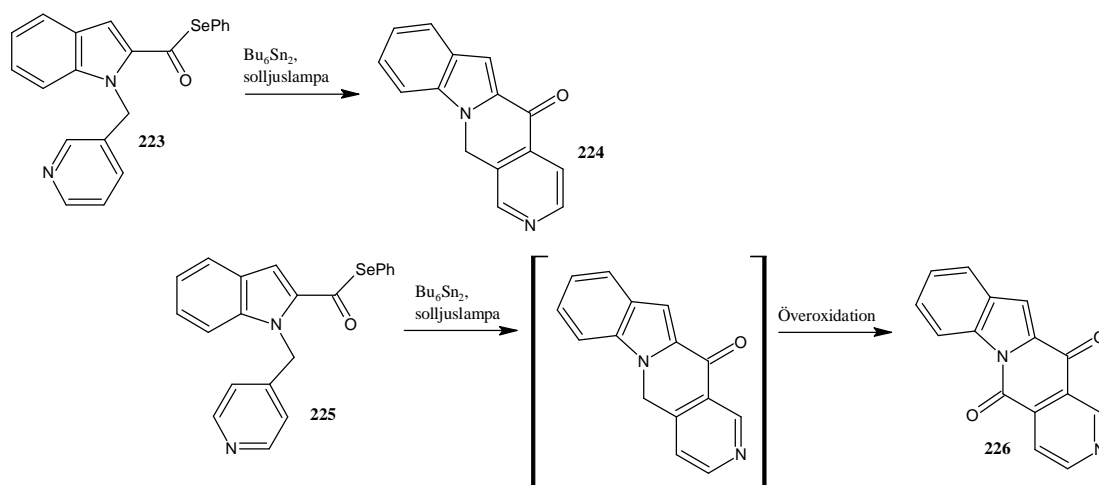


Reaktionerna i både schema 52 och schema 53 utfördes även med 2,2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 . Inga reduktionsprodukter isolerades och oxidation av π -radikalen skedde troligtvis endast genom reduktion av $\text{Bu}_3\text{SnOO}\cdot$. Förening **218** isolerades med ett utbyte på 65%. Föreningarna **221** och **222** isolerades med utbyten på 50% respektive 10%. Vid alla försök återloppskokades prekursor (0,01 M) och Bu_6Sn_2 i 24 timmar i bensen. En 300 W solljuslampa användes som värme- och ljuskälla.

Cykliseringsförsök med 1-fenyl-2-fenylselenokarbonylindol och 1-(2-fenylethyl)-2-fenylselenokarbonylindol med 2,2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 ledde endast till isolering av tributyltennestrar. Med Bu_3SnH som mediator kunde endast **219** cykliseras (sida 75).

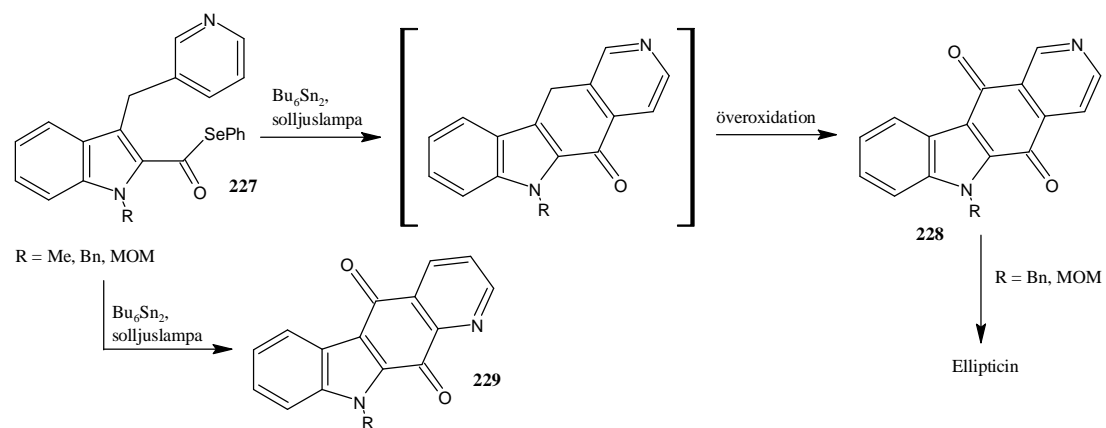
Cykliseringarna ovan följdes år 2005 av radikalreaktioner där bensylgrupperna byttes ut för pyridylmetylgrupper¹⁰¹. 1-(3-Pyridylmetyl)-2-fenylselenokarbonylindol **223** och 1-(4-pyridylmetyl)-2-fenylselenokarbonylindol **225** cykliserades först. Som i Bennasars tidigare arbeten användes bensen som lösningsmedel. En 300 W solljuslampa användes för återloppskokning i 24 timmar. Selenoesterkoncentrationen var nu 0,017 M och 2 ekvivalenter Bu_6Sn_2 användes som mediator. Utbytena på indolo[1,2-b]naftyridinonerna **224** och **226** var 35% respektive 15% (schema 54). Tennestrar erhöles även med utbyten på 20% till 30%. Endast reduktionsprodukter isolerades då Bu_3SnH - och TTMSS-medierade cykliseringsförsök utfördes på **223** och **225**.

Schema 54



Regioselektiviteten i *6-exo-trig* cykliseringen av **223** till pyridinringens 4-ställning noteras, men förklaras ej. Däremot förklaras de dåliga utbytena av indolo[1,2-b]naftyridinonerna med att de elektronattraherande 3-pyridylmetyl- och speciellt 4-pyridylmetylgrupperna på indolkvävet minskade på den intermediära acylradikalens nukleofilitet och därmed reaktivitet. För att se hur substitution på indolkvävet påverkar cykliseringen utfördes sedan cykliseringsförsök på olika 3-(3-pyridylmetyl)-2-fenylselenokarbonylindoler. 1-Metoximetyl-3-(3-pyridylmetyl)-2-fenylselenokarbonylindol gav som förväntat ett dåligt (10%) utbyte på pyrido[4,3-b]karbazolen **228**, men utbytena för de 1-metyl- och 1-bensylsubstituerade analogerna var goda, 60% respektive 42% (schema 55). Små mängder (2-8%) av regioisomeren **229** bildades även som också tennestrarna. 3-(3-Pyridylmetyl)-2-fenylselenokarbonylindol cykliserades inte. Endast tennestern isolerades i detta fall. Enligt Bennasar kunde det osubstituerade indolkvävet inhibera cykliseringen. Författarna nämner att ellipticinkinonen **228** har reducerats till ellipticin.

Schema 55



4. Tris(trimetylsilyl)silan

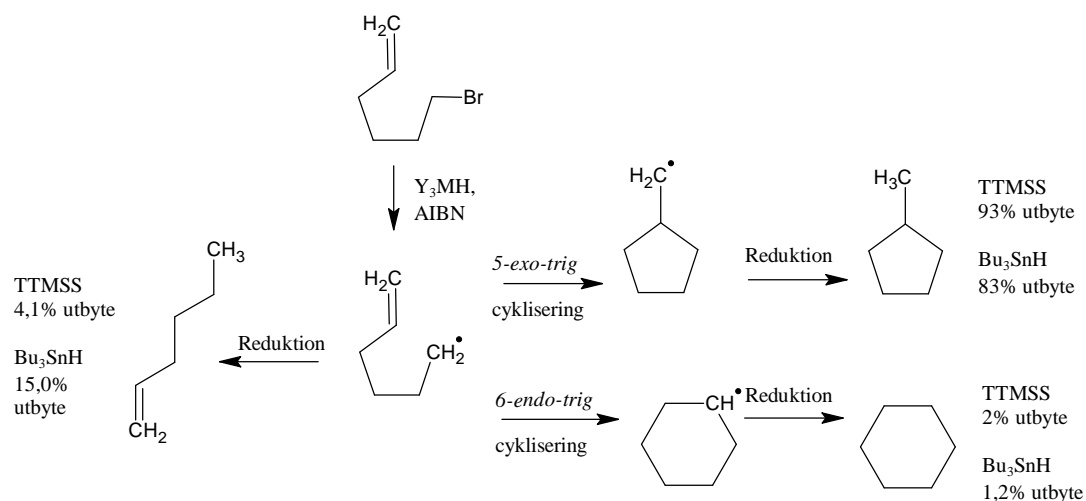
4.1. Reaktionsförhållanden och mekanismen

Tris(trimetylsilyl)silan, $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$, (TTMSS) fungerar som mediator i alla de nedan beskrivna radikalcykliseringarna. Fördelar i jämförelse med Bu_3SnH är att TTMSS inte är toxisk och att TTMSS-rester lätt kan avlägsnas genom pelarkromatografisk separering. Till priset är TTMSS cirka 4 gånger dyrare än Bu_3SnH ⁶³.

Väteabstraktion sker långsammare från TTMSS än från Bu_3SnH och beror på att Si-H bindningen i TTMSS är cirka 21 kJ/mol starkare än Sn-H bindningen i Bu_3SnH ¹⁰². Till exempel *tert*-butoxiradikalen abstraherar väte med hastighetskonstanter på $1,1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ och $2,2 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ från TTMSS respektive Bu_3SnH ¹⁰². Endast AIBN används dock som initiator i arbetena som följer.

Större skillnader i hastighetskonstanten för väteatomabstraktion från TTMSS och Bu_3SnH har uppmäts då alkylradikaler fungerar som väteabstraherare. I allmänhet är TTMSS ungefär 10 gånger mindre reaktiv än Bu_3SnH gentemot alkylradikaler ¹⁰². Detta är ofta till fördel då för tidig reduktion minimeras. Till exempel då 6-brom-1-hexen cykliseras med TTMSS eller Bu_3SnH blev produktfördelningen mellan cykliserade och ocykliserade produkter 24:1 respektive 6:1 (schema 56) ^{102, 103}. För cykliseringarna användes 1 ekvivalent (0,05M) av antingen TTMSS eller Bu_3SnH . Reaktionen utfördes vid 70°C med AIBN som initiator. Initiatormängden och lösningsmedlet specificerades ej.

Schema 56



Denna reaktivitetskillnad mellan TTMSS och Bu_3SnH ses i alla de nedan beskrivna cykliseringarna.

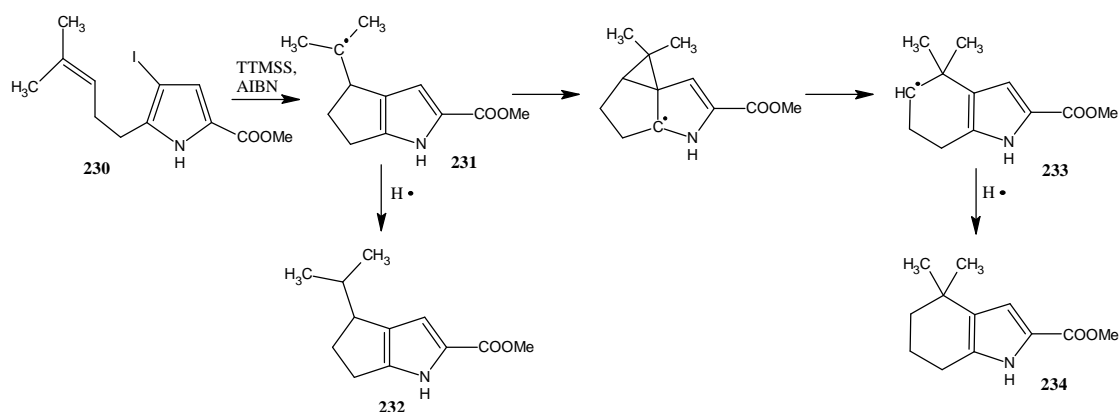
Endast Fagan och Knights cyklisering, som diskuteras på nästa sida, är en reduktiv reaktion⁴. I TTMSS-medierade homolytiska aromatiska substitutioner torde AIBN fungera som oxidationsmedel om den tillförs i överskott. Alla Bennasars nedan beskrivna arbeten utförs med 2 till 2,5 ekvivalenter AIBN. Addukter där cyanoisopropylradikaler adderats till cykliserade π -radikalen isolerades även vilket tyder på AIBNets medverkan i oxidationssteget^{9, 65, 66}. Som för Bu_3SnH är andra oxidationsmekanismer möjliga. Till exempel Jones cykliserade N3-(2-jod-4-metoxifenyl)-N3-metyl-1*H*-1-*t*-butyloxikarbonyl-3-(1-*tert*-butyloxikarbonylpyrrolkarboxamid) med katalytiska AIBN-mängder¹⁸.

Andra silaner som har använts till radikalreaktioner är $(Me_3Si)_2Si(H)Me$ och $(MeS)_3SiH$. Då de har ännu högre Si-H bindningsstyrkor än TTMSS kunde de användas till reaktioner som kräver ännu långsammare väteatomabstraktion¹⁰². Också silanerna Me_6Si_2 och $(Me_3Si)_4Si$ som helt saknar abstraherbara väteatomer vid reaktionstemperaturerna ifråga kunde användas. De sistnämnda har använts vid syntes av camtothecin¹⁰⁴.

4.2. Tris(trimetylsilyl)silanmedierade cykliseringar

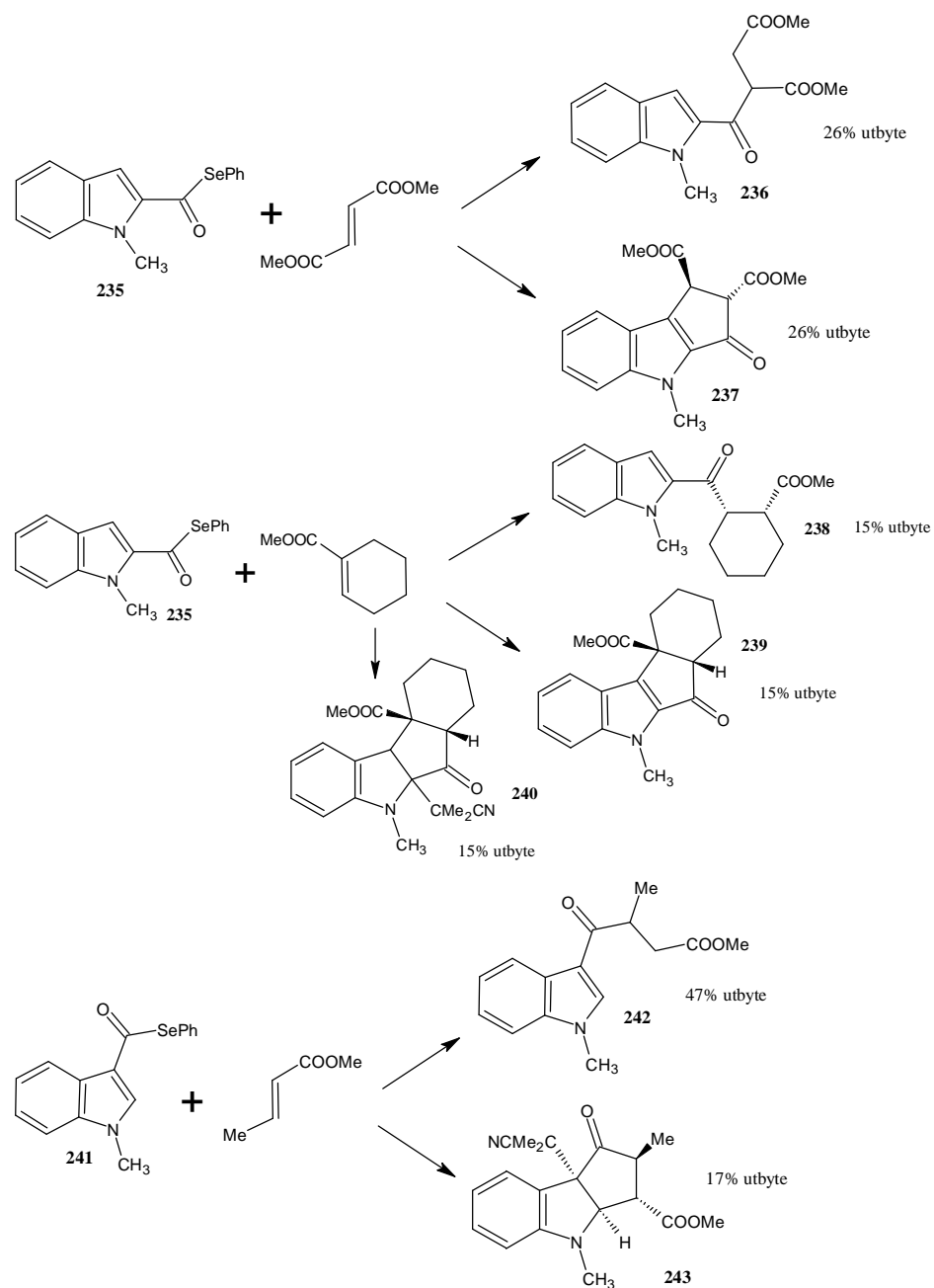
Fagan och Knight, vars Bu_3SnH -medierade cyklisering av 3-jod-5-metoxikarbonyl-2-(4-metyl-3-pentenyl)pyrrol diskuterades på sida 36 utförde även samma cyklisering med TTMSS (schema 57)⁴. Förutom den önskade *5-exo-trig* cykliserade reduktionsprodukten **232** erhöles även tetrahydroindolen **234** i ett 1:1 förhållande. Då reduktion av **231** till **232** sker långsammare med TTMSS tillåter det cyklisering av propylradikalen **231** till pyrrolringen, ringöppning till **233** (eller tillbaka till **231**) och sedan reduktion till **234**.

Schema 57



Den långsammare reduktionshastigheten med TTMSS jämfört med Bu_3SnH ses även i de experiment som beskrivs i Bennasars artiklar från 2001 och 2002^{65, 66}. Artiklarna diskuterar addition av 2- och 3-indolylacylradikaler till omättade föreningar. Med Bu_3SnH som mediator följdes addition av reduktion, med TTMSS kunde addukten i vissa fall cykliseras. Produkter av homolytisk aromatisk substitution eller cykliserade AIBN-addukter isolerades i sådana fall (schema 58). De bästa utbytena på additions-cykliseringsprodukter erhöles dock med Bu_6Sn_2 . Dessa diskuteras på sida 83.

Schema 58



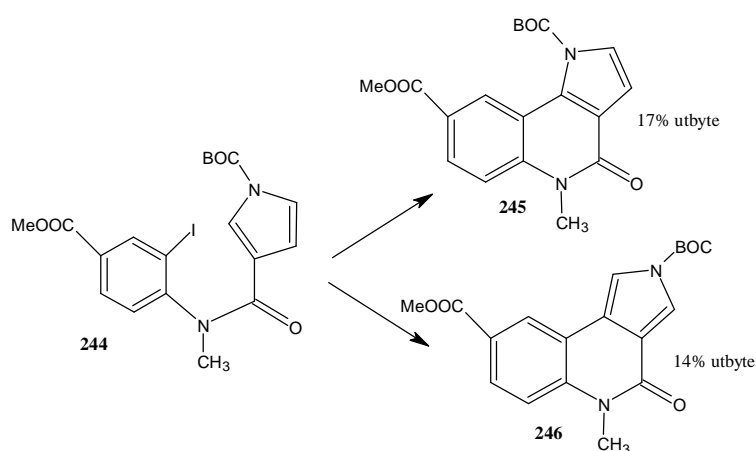
För att åstadkomma reaktionerna ovan droppades 2 ekvivalenter av både TTMSS och AIBN i bensen till bensenlösningar av 1 ekvivalent (0,053M) selenoester och 5 ekvivalenter alken under 2 timmar varpå lösningen återloppskokades i 2 till 3 timmar.

Också Jones använde sig av både TTMSS och Bu_3SnH vid cyklisering av förening **244**¹⁸. Under TTMSS-mediering isolerades endast produkterna av homolytisk aromatisk substitution, föreningarna **245** och **246** (schema 59). I den Bu_3SnH -

medierade reaktionen isolerades förutom produkterna av homolytiskt aromatisk substitution även en *5-ipso-trig* cykliserad spiroförening (sida 45).

Enligt författarna skedde *5-ipso-trig* cyklisering troligtvis först varpå radikalen som bildades kunde omlagras och oxideras till föreningarna **245** och **246**. Då väteatomen från TTMSS abstraheras cirka 10 gånger långsammare än från Bu₃SnH skedde omlagring fullständigare vid TTMSS-mediering och spiroföreningen isolerades inte.

Schema 59

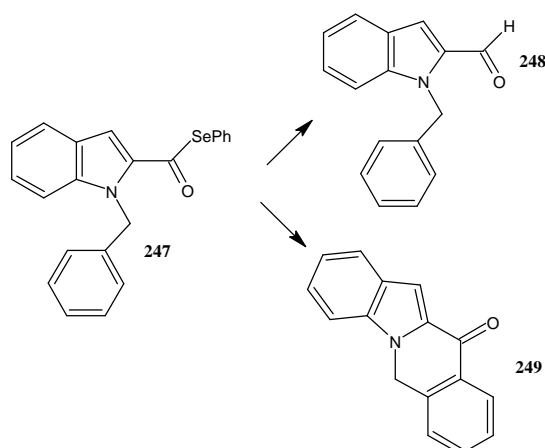


Förhållandena i den TTMSS-medierade reaktionen liknade förhållandena i motsvarande Bu₃SnH-medierade reaktion. Här tillsattes TTMSS droppvis till en blandning av 1 ekvivalent (0,02 M) prekursor **244** och katalytiska mängder AIBN i återloppskokande toluen. Återloppskokning fortsattes ännu i 4 timmar. Motsvarande tid för den Bu₃SnH-medierade reaktionen var endast 1 timme.

I 2004 utförde Bennasar TTMSS-medierade radikalreaktioner av 1-bensyl-2-fenylselenokarbonylindol **247** (schema 60)⁶⁸. TTMSS, 1,2 ekvivalenter, och AIBN, 2 ekvivalenter, tilldroppades med transportnål en återloppskokande bensenlösning av 1 ekvivalent (0,03 M) prekursor. Reaktionstiden var 4 timmar.

Enligt ¹H NMR-analys erhöles produkterna **248** och **249** i ett 4:1 förhållande. Utbyten bestämdes inte. Med Bu₆Sn₂ som mediator erhöles goda utbyten av isokinolinoindolen **249** (sida 87), med Bu₃SnH erhöles endast reduktionsprodukt **248**.

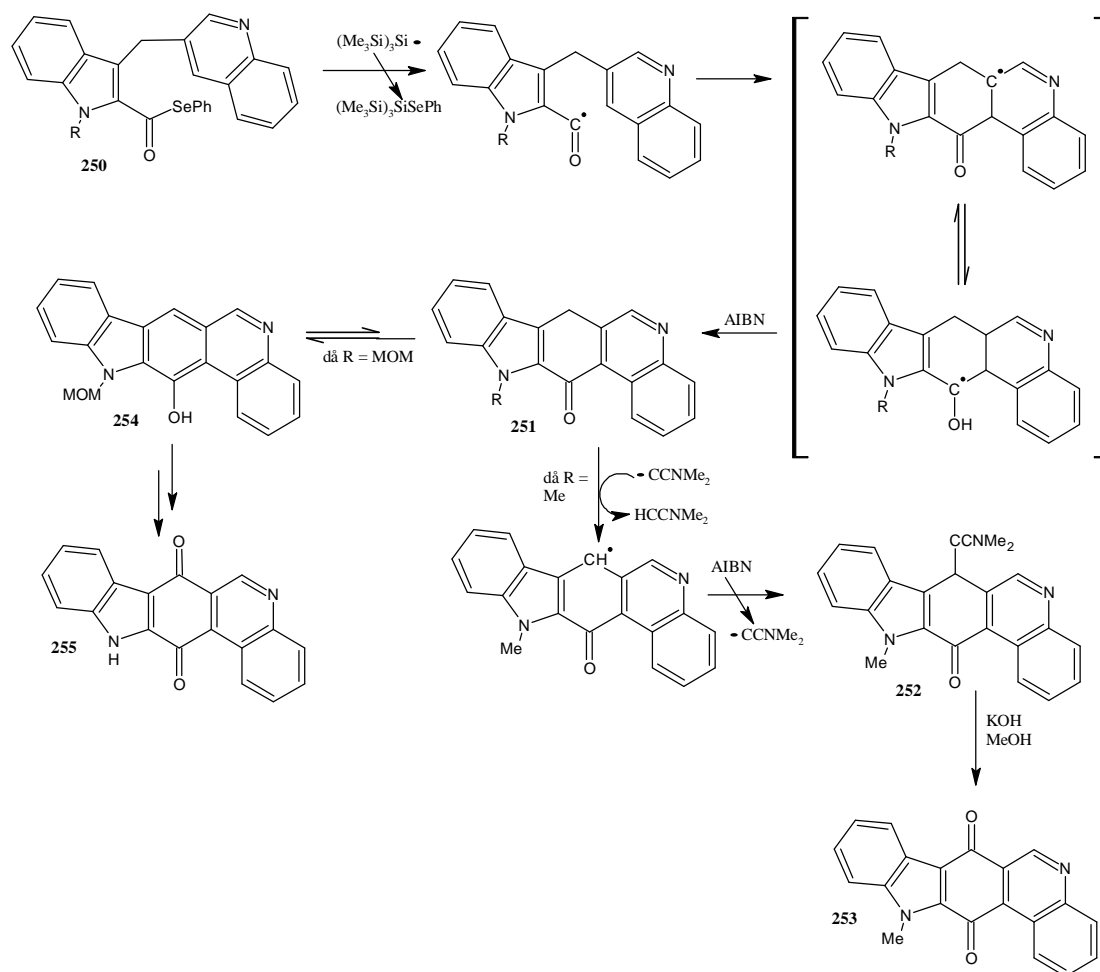
Schema 60



År 2006 cykliserades 1-metyl och 1-metoximetyl- (1-MOM)-substituerade 2-fenylselenokarbonyl-3-(3-kinolylmetyl)indoler **250** till indolo[3,2-j]fenantridinalkaloider (schema 61) ⁹. Då den 1-metylsubtituerade selenoestern **250** fick reagera med 2,5 ekvivalenter av både TTMSS och AIBN vid 80°C i 8 timmar (troligtvis i bensen) erhöles **252** med 65% utbyte. Vid behandling med KOH i metanol erhöles **253**. Endast spårmängder av **253** isolerades under Bu₆Sn₂-mediering. Detta är förvånansvärt med tanke på de goda utbytena som erhöles vid cyklisering av 3-bensyl-2-fenylselenokarbonyl-1-metylindol ⁶⁸ och 2-fenylselenokarbonyl-1-metyl-3-(3-pyridylmetyl)indol ¹⁰¹ under Bu₆Sn₂-mediering (sidorna 88 och 89). Bennasar spekulerade i om kinolinringens ökade reaktivitet jämfört med bensen- eller pyridinringen ledde till den invecklade produktblandningen som erhöles under Bu₆Sn₂-mediering.

Cyklisering av den 1-MOM-substituerade selenoestern **250** utfördes med 2 ekvivalenter av både TTMSS och AIBN och en reaktionstid på 4 timmar. Indolo[3,2-j]fenantridinalkaloiden **254** erhöles med ett utbyte på 90%! Med Bu₃SnH som mediator erhöles **254** med ett utbyte på 70%. Förening **254** kunde sedan omvandlas till calothrixin B, **255**, via 2 delsteg. Calothrixin B har isolerats från cyanobakterien *Calothrix*.

Schema 61



5. Tributylgermaniumhydrid

5.1. Reaktionsförhållanden och mekanismen

Tributylgermaniumhydrid, Bu_3GeH , har använts mycket sparsamt som mediator i cykliseringar till indoler och pyrroler antagligen då priset är över 40 gånger högre än för Bu_3SnH ⁶³. Bowman nämner dock att Bu_3GeH lätt kan framställas i laboratoriet till ett pris som överskrider tributyltennhydridets inköpspris med 5 till 7 gånger ⁴⁷. Eftersom Bu_3GeH är oändligt stabil då den upbevaras i en frys under kvävgasatmosfär, kan mediatorsyntetiseras i stor skala ⁴⁷. I motsats till Bu_3SnH är Bu_3GeH inte toxisk och germaniumföreningar separeras lätt från produkterna ^{47, 105}.

Reaktivitetsskillnader mellan Bu_3GeH och Bu_3SnH beror till stor del på att Ge-H bindningen är cirka 42 kJ/mol starkare än Sn-H bindningen ¹⁰⁶. Således är abstraktionshastigheten för väteatomen i Bu_3GeH med *tert*-butoxiradikalen $9,2 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Bu_3SnH : $2,2 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, TTMSS: $1,1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, sida 91) ⁴⁷. Allmänt är hastigheten för abstraktion av tributylgermaniumhydridens Ge-H väteatom cirka 1/20-del av abstraktionshastigheten av motsvarande väteatom från Bu_3SnH ¹⁰⁵. Cyklisering borde därmed föredras över direkt reduktion. I reduktiva kedjeykliseringar där tributylgermaniumhydrid borde avge en väteatom till den cykliserade radikalen kan stegets låga hastighet leda till att kedjereaktionen bryts. Tributylgermaniumhydrid förmår till exempel inte reducera bensylradikalen som bildas vid cyklisering av 1-jod-2-[(3-fenylprop-2-en-1-yl)oxy]bensen. Detta bryter kedjereaktionen ⁴⁷. Problemet uppstår per definition inte vid homolytisk aromatisk substitution. Dock kan man alltid förvänta sig en långsammare radikalreaktion med Bu_3GeH än med Bu_3SnH på grund av den långsammare abstraktionen av tributylgermaniumhydridets Ge-H väteatom vid initiering.

Andra användbara germaniumhydrider är bland annat tris(trimetylsilyl)german och tri-2-furylgerman. Tris(trimetylsilyl)german används närmast för effektiv radikalreduktion då den reducerar primära radikaler över 2 gånger snabbare än Bu_3SnH ¹⁰⁶. Tri-2-furylgerman adderas mycket effektivt till alkendubbelbindningar, en egenskap alla germaner delar i viss mån ^{47, 107}. Tri-2-furylgerman fungerar även

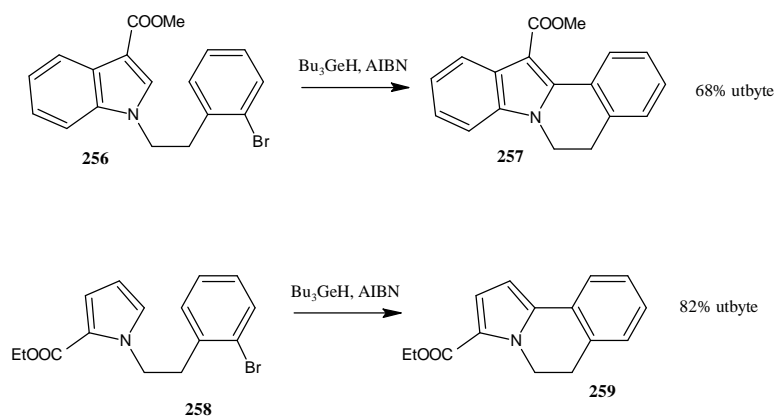
som mediator i vattenlösningar för både direkt reduktion och reduktiv cyklisering¹⁰⁷.

5.2. Tributylgermaniumhydridmedierade cykliseringar

Tributylgermaniumhydridmedierade cykliseringar av olika azoler och bensazoler har hitills så vitt jag vet endast utförts av Bowman^{26, 47, 77, 105}. En stor del av cykliseringarna utfördes med både Bu_3SnH och Bu_3GeH , som visade sig vara ett fungerande alternativ till stannanen. Till exempel radikalcykliseringssteget i ellipticinsyntesen, som diskuterades på sida 76 utfördes även med Bu_3GeH som mediator. Det optimerade utbytet under Bu_3GeH -mediering på 49% skiljer sig inte mycket från det optimerade utbytet med Bu_3SnH på 61%²⁶.

Cykliseringsförsök med indoler och pyrroler begränsas till ett arbete. Endast föreningarna **256** och **258** har cykliserats med goda utbyten (schema 62)¹⁰⁵.

Schema 62



Cykliseringarna i schema 62 ovan utfördes genom addition av 1,5 ekvivalenter Bu_3GeH till en återloppskokande toluenlösning av prekursorerna. Droppvis tillsats av Bu_3GeH krävdes ej på grund av den långsamma väteatomabstraktionen vid initiering. AIBN, sammanlagt 1,2 ekvivalenter, tillfördes portionsvis var 45:te minut. Den totala reaktionstiden specificerades ej. Oxidationen antogs ske med hjälp av AIBN¹⁰⁵.

6. Andra Radikalcykliseringsmetoder

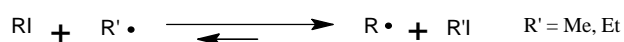
Brom-, jod- och fenylselenidföreningar har visat sig vara användbara prekursorer i tributyltennhydrid-, hexabutylditenn-, tris(trimetylsilyl)silan- och tributylgermaniumhydridmedierade reaktioner. Det finns dock även andra användbara sätt att utföra radikalcykliseringar till pyrroler och indoler. I vissa fall har cykliseringar, som kunde utföras med en av de ovannämnda mediatorerna, utförts under mediering till exempel med en metyl- eller en etylradikal. I andra fall cykliserar en specifik prekursor med hjälp av en visst reagens. Till exempel $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ oxiderar malonater till malonylradikaler och SmI_2 reducerar aldehyder och ketoner till ketylradikalanjoner. Dessa kan sedan delta i radikaladditioner.

I detta kapitel behandlas först reagens som inte är grupp-IV-föreningar som deltar i cykliseringsreaktioner av brom- och jodprekursorer. Sedan behandlas specifika prekursor/mediatorpar, som också har lett till lyckade cykliseringar. Till slut behandlas radikalcykliseringar, som inte kräver mediering.

6.1 Metyl- eller etylradikaler som mediatorer i cykliseringar av brom- och jodprekursorer

Metyl- eller etylradikaler abstraherar en brom- eller jodatombrom från en alkylhalid om den nya alkylradikalen är stabilare än metyl- respektive etylradikalen (schema 63). Hastighetskonstanten för denna transfer med metylradikaler är vanligtvis över $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ och reaktionens jämvikt, som beror på den bildade alkylradikalens stabilitet, är förskjuten mot höger¹⁰⁸. Metylradikaler kan bildas från DMSO, under inverkan av järn(II)sulfat och väteperoxid, eller via sönderfall av dicumylperoxid. Etylradikaler har erhållits genom autoxidation av trietylboran.

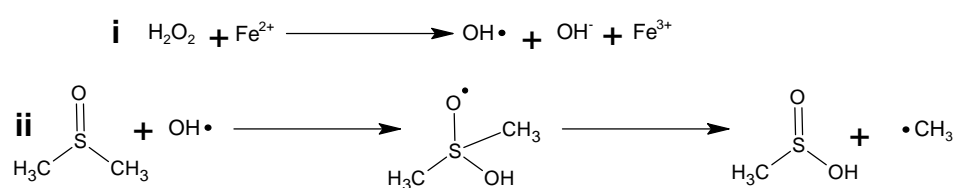
Schema 63



6.1.1 Järn(II)sulfat och väteperoxid i DMSO

Vid Fentonreaktionen katalyserar Fe^{2+} väteperoxidets reaktiva sönderfall. Då DMSO används som lösningsmedel kommer hydroxylradikalen att adderas till sulfoxidgruppen. Den bildade addukten faller snabbt sönder till metylsulfinsyra och en metylradikal (schema 64) ¹⁰⁸.

Schema 64

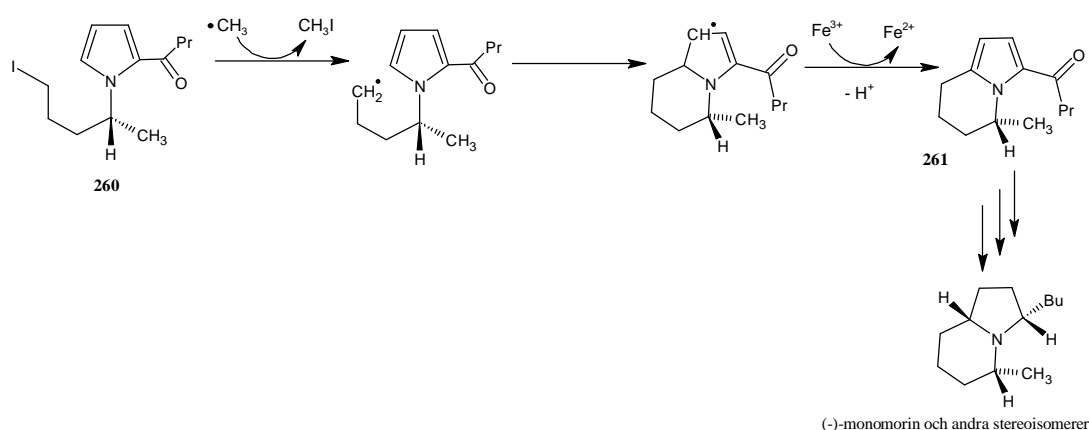


Muchowski och medarbetare har använt järn(II)sulfat och väteperoxid i DMSO för cykliseringar av både ω -jodalkylsubstituerade pyrroler och indoler ³. Metylradikalen används som mediator och Fe^{3+} används som ett enelektronoxidationsmedel.

Cyklisering till en 5,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyridin, som sedan användes till syntes av (-)-monomorin och andra stereoisomerer, presenteras i schema 65 nedan.

Monomorinets biologiska funktion nämns på sida 3.

Schema 65

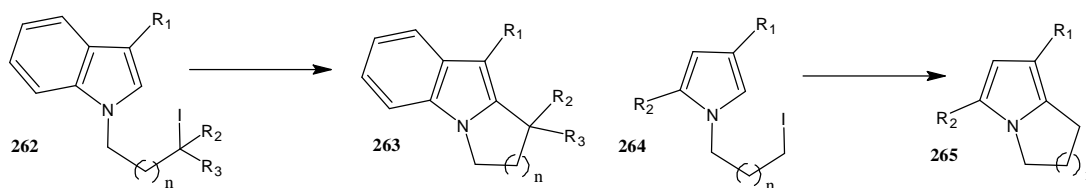


Utbytet av 5,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyridinen **261** var 65% till 75%.

I schema 64 oxideras en Fe^{2+} jon vid reduktion av H_2O_2 medan en Fe^{3+} jon reduceras vid omaromatisering av pyrrolen i schema 65. Fe^{2+} jonen kan även delta i termineringssteg som reduktion av sulfoxiradikalen $(\text{Me}_2\text{S}(\text{OH})\text{O}\cdot + \text{Fe}^{2+} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Me}_2\text{SO} + \text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O})$ ¹⁰⁸. Trots detta borde FeSO_4 -konsumtionen vara liten. Muchowskis första cykliseringsförsök utfördes därmed med 0,3 ekvivalenter $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ och 3 ekvivalenter 30% H_2O_2 . Reaktionen var snabb och mycket exoterm och gav dåliga utbyten. De bästa utbytena erhöles då 1 ekvivalent jodid och 1 ekvivalent $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ i DMSO ultraljudsonikerades för att öka på lösligheten av $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ och 30% H_2O_2 tillsattes droppvis så att temperaturen inte överskred 40 °C. Reaktionen krävde högst en halv timme.

Exempel på andra utförda cykliseringar ges i schema 66 och tabell 20 nedan.

Schema 66



Tabell 20, utbyten på de cykliseringsprodukter som avbildas i schema 66

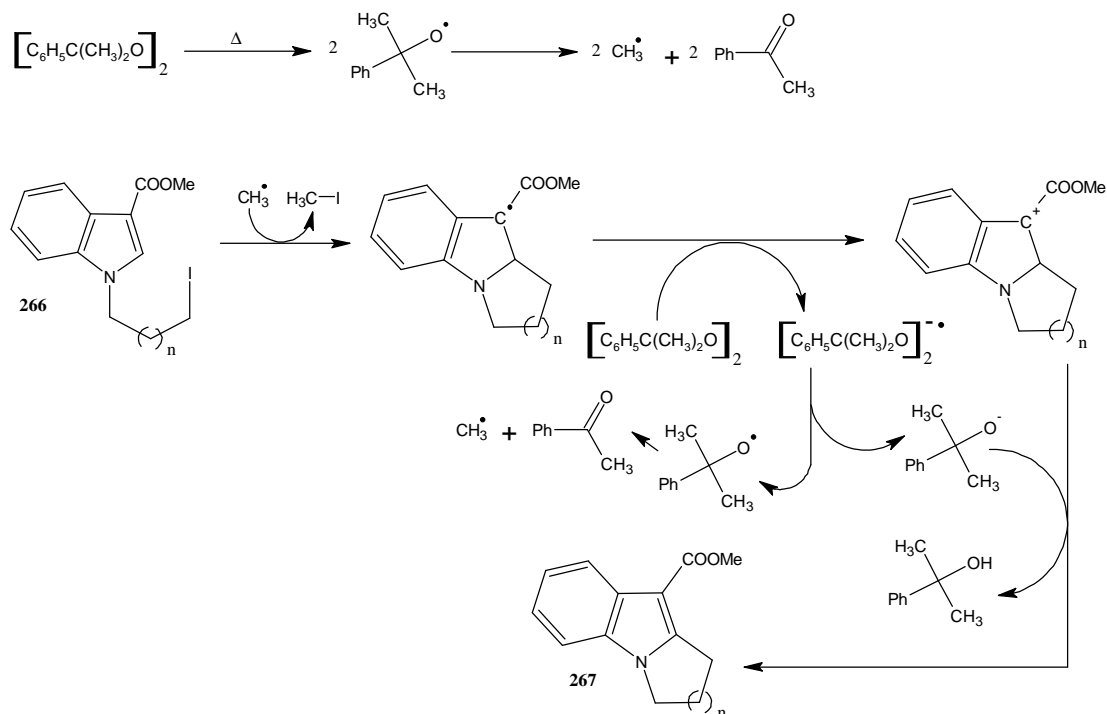
Ansats	Prekursor	Produkt	Utbyte
1	262 , R ₁ = CHO, R ₂ = H, R ₃ = H, n = 1	263	60-85%
2	262 , R ₁ = CHO, R ₂ = H, R ₃ = H, n = 2	263	66%
3	262 , R ₁ = CN, R ₂ = H, R ₃ = H, n = 1	263	57% [*]
4	262 , R ₁ = CN, R ₂ = H, R ₃ = H, n = 2	263	48% [*]
5	262 , R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = H, n = 1	263	14% (40% råprodukt)
6	262 , R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = H, n = 2	263	38%
7	262 , R ₁ = CO ₂ Me, R ₂ = Me, R ₃ = H, n = 1	263	80%
8	262 , R ₁ = CO ₂ Me, R ₂ = Me, R ₃ = Me, n = 1	263	30-34%
9	264 , R ₁ = H, R ₂ = COMe, n = 1	265	50%
10	264 , R ₁ = H, R ₂ = COMe, n = 2	265	58%
11	264 , R ₁ = CO ₂ Et, R ₂ = H, n = 1	265	44-47%

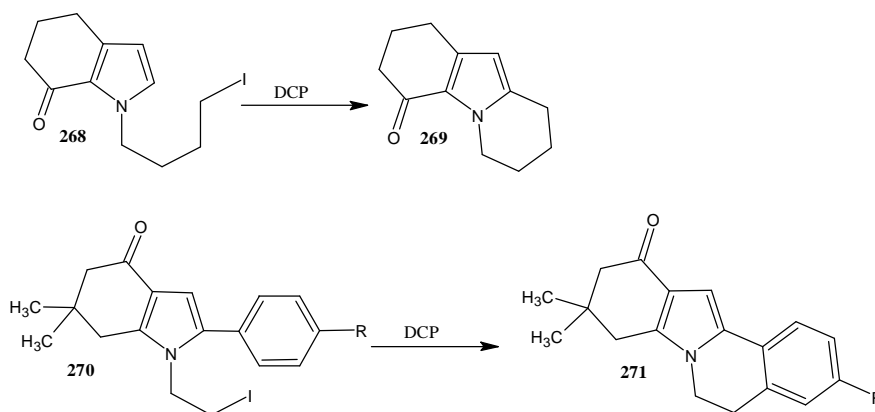
^{*} Två ekvivalenter Fe(SO₄)*7H₂O krävdes

Prekursorerna i ansatserna 1 och 2 i tabellen ovan cykliserades några år senare med Bu₃SnH som mediator. Utbytena var jämförbara (sida 48). Muchowski kunde inte förklara varför lyckad cyklisering i ansatserna 3 och 4 krävde 2 ekvivalenter FeSO₄*7H₂O. Trots att indolerna i ansatserna 5 och 6 saknar mesomert elektronattraherande grupper cykliserades de. Utbyte av 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-

6.1.2. Dicumylperoxid

Schema 67





Tabell 21, Resultat för de intramolekylära radikalcykliseringarna som avbildas i schema 67

Ansats	Produkt	Utbyte
1	267 , n=1	91%
2	267 , n=2	85%
3	269	91%
4	271 , R = H	82%
5	271 , R = F	91%
6	271 , R = Cl	85%
7	271 , R = Br	53%
8	271 , R = NO ₂	75%

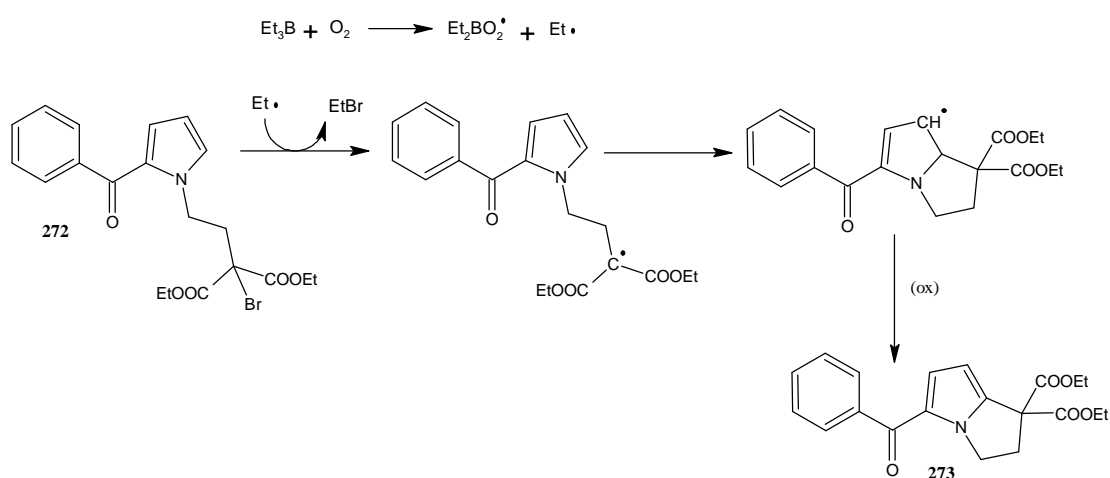
Även om ansats 7 ger det sämsta utbytet är det intressant att notera att *p*-bromsubstituenten på bensenringen hålls intakt! Detta skulle vara mycket svårt, om inte omöjligt, att åstadkomma med Bu₃SnH.

De ovan angivna utbytena åstadkoms med 1,5 ekvivalenter DCP. Cykliseringarna utfördes genom tillsats av 0,3 ekvivalenter portioner DCP med 1,5 timmars intervaller under 7,5 timmar till en återloppskokande lösning av jodidprekursorn i degasad klorbensen. Reaktionen utfördes under N₂.

6.1.3. Trietylboran och syre

Radikalcykliseringssteget i Muchowskis syntes av keterolac har förutom med $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (sida 111) även utförts med trietylboran och syre¹¹¹. Trietylboran autoxideras med syre varvid etylradikaler bildas¹¹². Etylradikalerna används för abstraktion av bromatomen från 1-(3,3-dietoxikarbonyl-3-brompropyl)-2-bensoylpyrrol **272**. Cyklisering sker sedan till diestern **273** som även isolerades vid $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -medierade cykliseringen (schema 72, sida 111). Antingen syre¹¹² eller etylradikalen⁵⁷ fungerade som oxidationsmedel. Reaktionen kunde lätt utföras utan uppvärmning och utan skyddande atmosfär. Till en omrörd bensenlösning av pyrrolen **272** tillsattes 2 ekvivalenter av en 1,0M lösning av Et_3B . Efter 1 timme och 2 timmar tillsattes ytterligare 2 ekvivalenter respektive 1 ekvivalent Et_3B för att åstadkomma cykliseringen. Det isolerade utbytet på **273** var 75%.

Schema 68



6.2. Ett nickelkomplex som mediator i cykliseringar av jodprekursorer

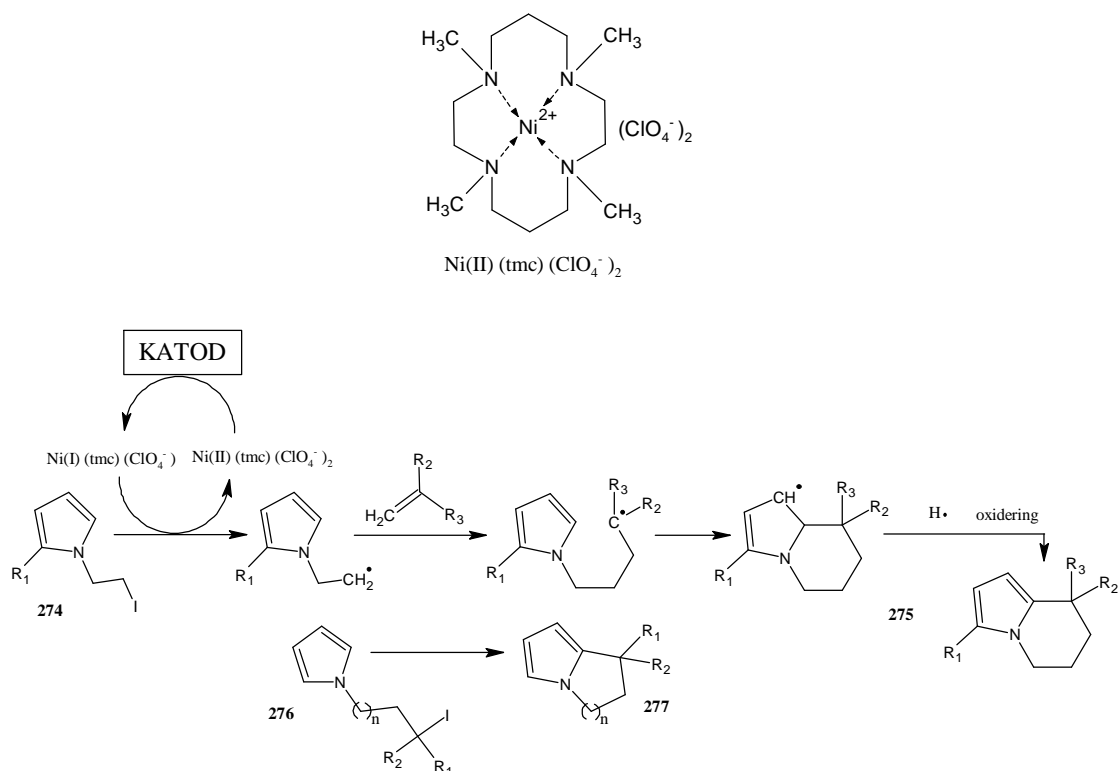
Ozaki och medarbetare har syntetiserat pyrrolopyridin- och pyrrolopyrrolderivat via elektroreduktion katalyserat av ett $\text{Ni}(\text{II})$ -komplex (schema 69)¹¹³.

Radikalprekursor, **274**, 0,05-0,2 ekvivalenter 1,4,8,11-tetrametyl-1,4,8,11-

tetraazacyklotetradekannickel(II)perklorat, $\text{Ni(II)tmc(ClO}_4^-)_2$, och ifall tandemreaktioner utfördes 3 ekvivalenter alken, löstes i DMSO, DMF eller acetonitril (ACN) innehållande 0,1 M tetraetylammoniumperklorat. Elektroreduktionen utfördes med en strömstyrka på 3 mA mellan en grafit- och en platinaelektrod i en delad cell under en inert gas.

Nickel(II)komplexet reducerades vid grafitkatoden och reducerade i sin tur radikalprekursorn till en pyrrolylalkylradikal. Denna kunde antingen cykliseras direkt eller, ifall en elektronfattig alken tillfördes reaktionsblandningen, delta i en tandem addition-cyklisering. Möjligtvis reducerades den cykliserade π -radikalen först, genom väteatomabstraktion från lösningsmedlet, varpå den instabila cykloalkano[a]pyrrolen omaromatiseras. Beroende på prekursorn ifråga avslutades elektroreduktionen då 1,04 till 1,20 F/mol elektricitet förbrukats.

Schema 69



Sjutton ansatser utfördes varav några exempel ges i tabell 22 nedan.

Tabell 22, utbyten på de cykliseringsprodukter som avbildas i schema 69

Ansats	Prekursor	Lösningsmedel	Andra detaljer	Produkt	Utbyte
1	274 , R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = CO ₂ Me	DMSO	Odelad cell	275	26%
2	274 , R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = CO ₂ Me	DMSO	-	275	37%
3	274 , R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = CN	DMSO	Odelad cell	275	25%
4	274 , R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = CN	DMSO	-	275	34%
5	274 , R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = CN	DMF	-	275	36%
6	276 , R ₁ = H, R ₂ = H, n = 2	DMF	-	277	20% (75% enligt GLC)
7	276 , R ₁ = H, R ₂ = H, n = 1	DMF	-	277	9% (34% enligt GLC)
8	276 , R ₁ = CO ₂ Et, R ₂ = CO ₂ Et, n = 1	ACN	Co(III)(cyc-lam)Cl ₃	277	33%
9	276 , R ₁ = CO ₂ Et, R ₂ = CO ₂ Et, n = 1	DMF	Co(III)(cyc-lam)Cl ₃	277	0%

Då en odelad cell användes för elektroreduktionen fungerade en zinkelektrod som anod. Utbytena var sämre än då en delad cell användes för elektroreduktion av samma prekursor (jmf. ansatserna 1 och 2 samt 3 och 4). *5-Exo-trig* cyklisering till en 1,2-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrrol i ansats 7 skedde med ett sämre utbyte än *6-exo-trig* cyklisering till tetrahydropyridinanalogen i ansats 6 antagligen på grund av ökad ringspänning vid *5-exo-trig* cyklisering. 1-(3,3-Dietoxikarbonyl-3-jodpropyl)pyrrol deltog i elektroreduktion under Co(III)(cyclam)Cl₃ katalys (ansatser 8 och 9). Co(III)(cyclam)Cl₃ reduceras lättare än Ni(II)(tmc)(ClO₄)₂ (E_{pc} = -0,45 V respektive -0,96 jämfört med standardkalomelelektroden) och valdes då 1-(3,3-Dietoxikarbonyl-3-jodpropyl)pyrrol reduceras betydligt enklare än andra alkyljodider (E_{pc} = -0,8 V

respektive cirka -2,25 V jämfört med standardkalomelelektroden). Ett pyrrolopyrrolderivat erhöles endast vid elektroreduktion i ACN. Ozaki antog att detta berodde på långsammare reduktion av malonylradikalen i ACN än i DMF.

En cyklisering av 1-(4-jodbutyl)indol utfördes även. Förutom 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol (18% utbyte) bildades även 1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrido[1,2-*a*]indol med ett utbyte på 33%.

6.3. Mangan(III)acetat som mediator i cykliseringar av malonatprekursorer

Mangan(III)acetat, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, har använts både som en mediator och som ett oxidationsmedel i radikalcykliseringar av malonater. Mangan(III)acetat dihydrat kan antingen köpas eller alternativt kan den syntetiseras *in situ* från 4 ekvivalenter mangan(II)acetat och 1 ekvivalent kaliumpermanganat i ättiksyra. Oxidation av 4 Mn^{2+} -joner till Mn^{3+} -joner reducerar en Mn^{7+} -jon till en Mn^{3+} -jon. Då ättiksyra används som lösningsmedel bildas sammanlagt 5 ekvivalenter mangan(III)acetat ¹¹¹.

I teorin krävs två ekvivalenter $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ för varje oxidativ radikalcyklisering. En ekvivalent krävs för att bilda en elektrofil radikal eller ett mangan(III)komplex, som reagerar som en radikal, och en ytterligare ekvivalent för att oxidera dihydropyrrolyl- eller dihydroindolylradikalen, som bildas vid cyklisering till pyrrol- respektive indolringen. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ är ett tillräckligt starkt oxidationsmedel för att återoxidera sekundära radikaler till aromatiska föreningar och likaså för att oxidera tertiära radikaler ¹¹⁴. Primära och sekundära radikaler oxideras mycket långsamt och då kan tandemreaktioner utföras där den elektrofila radikalen först adderas till en omättad förening varefter den bildade radikalen cykliseras till indolringen. Till exempel Chuang och Byers har utfört tandemreaktioner av detta slag (schema 73 respektive schema 76) ^{115, 116}.

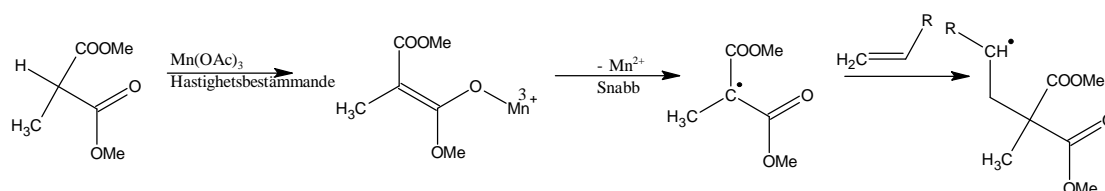
Som prekursorer har malonsyraestrar och även α -alkylsubstituerade malonsyraestar använts framgångsrikt. Med endast en sur α -proton kan endast en homolytisk addition till en π -bindning utföras. Med två sura α -protoner kan två konsekutiva additioner till

π -bindningar utföras varvid varje sekvens kräver 2 ekvivalenter $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.

Det hastighetsbestämmande steget i additions-oxidationssekvenser är antingen bildning av malonsyraesterns α -radikal eller homolytisk addition till en π -bindning. Detta är också beroende på om malonsyraestern är substituerad med en α -alkylgrupp eller inte. α -Alkylgrupper är elektrondonerande och minskar således på α -protonens surhet. Bildning av $\text{Mn}(\text{III})$ -komplexerade enolatjonen är således det hastighetsbestämmande steget för α -alkylsubstituerade malonsyrastrar. $\text{Mn}(\text{III})$ mottar sedan en elektron och en elektrofil radikal som adderas till π -bindningen bildas

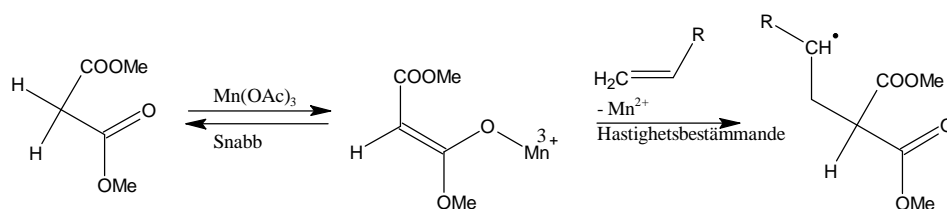
114

Schema 70



Med två α -protoner bildas mangan(III)komplexet snabbt. En sekundär radikal bildas inte utan homolytisk addition till π -bindningen sker via enolatkomplexet (schema 71) ¹¹⁴.

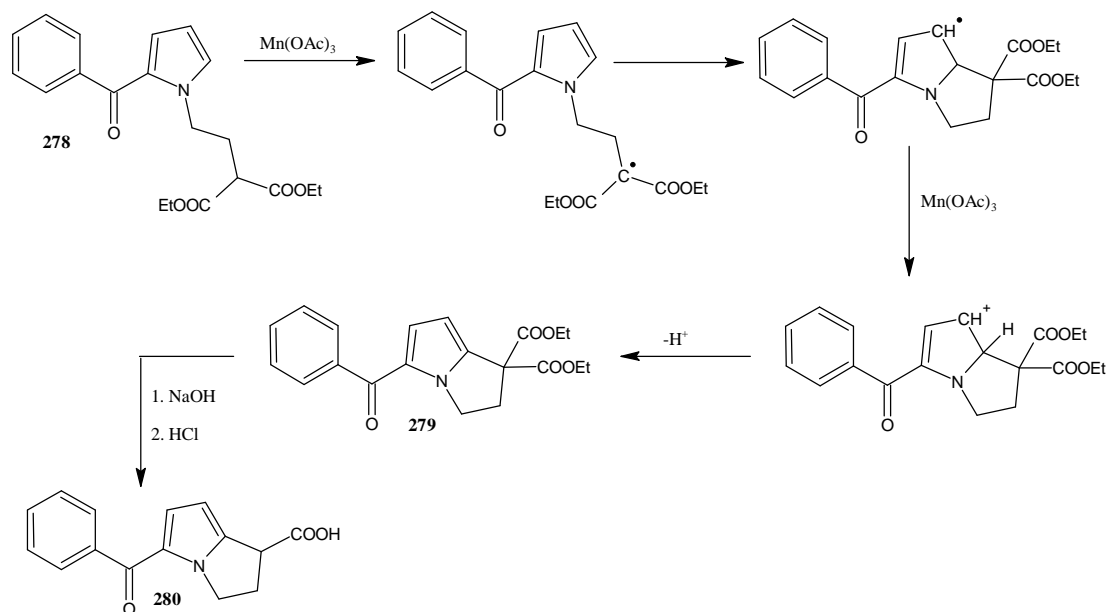
Schema 71



Om addition av en α -malonylradikal skedde till en aromatisk π -bindning som i schema 72 nedan oxiderar $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ den nybildade radikalen till en katjon. En proton förloras vicinalt till katjoncentret för att i detta fall återbilda pyrrolringen. Cykliserings-oxidationssekvensen (**278** \rightarrow **279**) utfördes med ett ypperligt utbyte på 96% ¹¹¹. Hydrolys av cykliseringsprodukten **279** och dekarboxylering av disyran som

bildats leder till smärtstillande medlet keterolac (**280**).

Schema 72



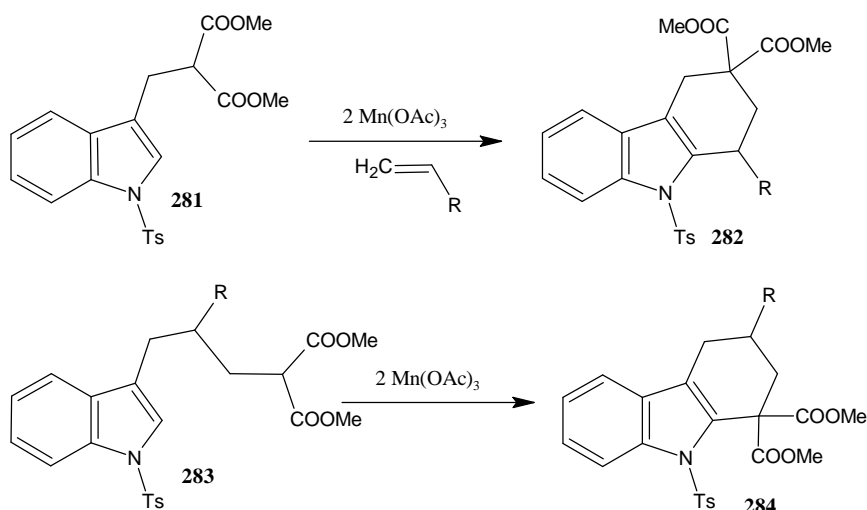
Andra $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -medierade oxidativa radikalcykliseringar presenteras kort nedan. Chuang och medarbetare samt Byers och medarbetare utförde alla deras radikalcykliseringar till indoler med elektronattraherande grupper på indolen¹¹⁵⁻¹¹⁹. Byers antog att indoler utan elektronattraherande grupper skulle oxideras för lätt för att vara kompatibla med $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ¹¹⁶. Kerr visade dock att detta var ett felaktigt antagande då han utförde cykliseringar både med 1-(4,4-dikarbmetoxibutyl)indol och motsvarande pyrrol med goda utbyten (sida 115)¹²⁰.

Muchowski, Chuang och Byers använde även mycket liknande reaktionsförhållanden. Reaktionerna utfördes i ättiksyra eller isättika vid 80 °C till 90 °C. Även om 2 eller alternativt 4 ekvivalenter $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ krävs för att utföra en respektive två cykliserings-oxidationssekvenser använde författarna i praktiken ett $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ överskott på cirka 50% till 100%. Reaktionstiderna varierade mellan 6 och 24 timmar. Kerr använde återloppskokande metanol som lösningsmedel under annars liknande reaktionsförhållanden. Ättiksyra som lösningsmedel gav också tillfredsställande resultat¹²⁰.

I 1994 utförde Chuang radikalreaktioner där 3-(ω -malonylalkyl)indoler cykliserades till tetrahydrokarbazoler (schema 73)¹¹⁵. Detta kunde ske via en tandemreaktion, där förening **281** först adderades till en alken varpå den sekundära radikalen som bildades adderades till indolens π -bindning med påföljd oxidation. Det bästa utbytet av förening **282**, 56%, erhöles om alkenen ifråga var 1-okten. Tandemreaktionen utfördes även med andra okonjugerade alkener.

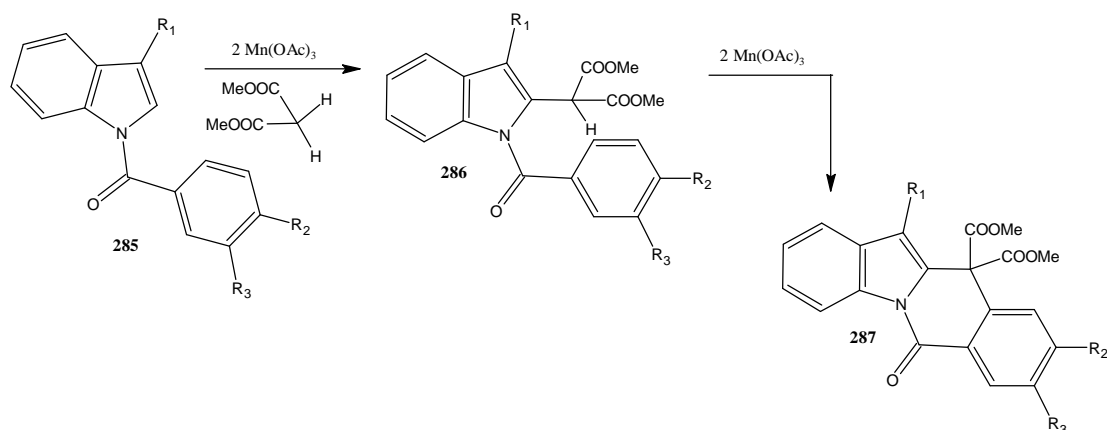
Tetrahydrokarbazolen **284** erhöles med det bästa utbytet, 85%, om substituenten R var bensensulfonyl.

Schema 73



Till skillnad från tandemreaktionen (**281** \rightarrow **282**) ovan har Chuang även utfört konsekutiva additions-oxidationssekvenser där indolo[1,2-b]isokinoliner bildades från 1-bensoylindoler eller benso[b]karbazoler från 3-bensoylindoler. Tvåstegsreaktionen med 1-bensoylindoler som prekursorer avbildas i schema 74 nedan^{117, 118}.

Schema 74

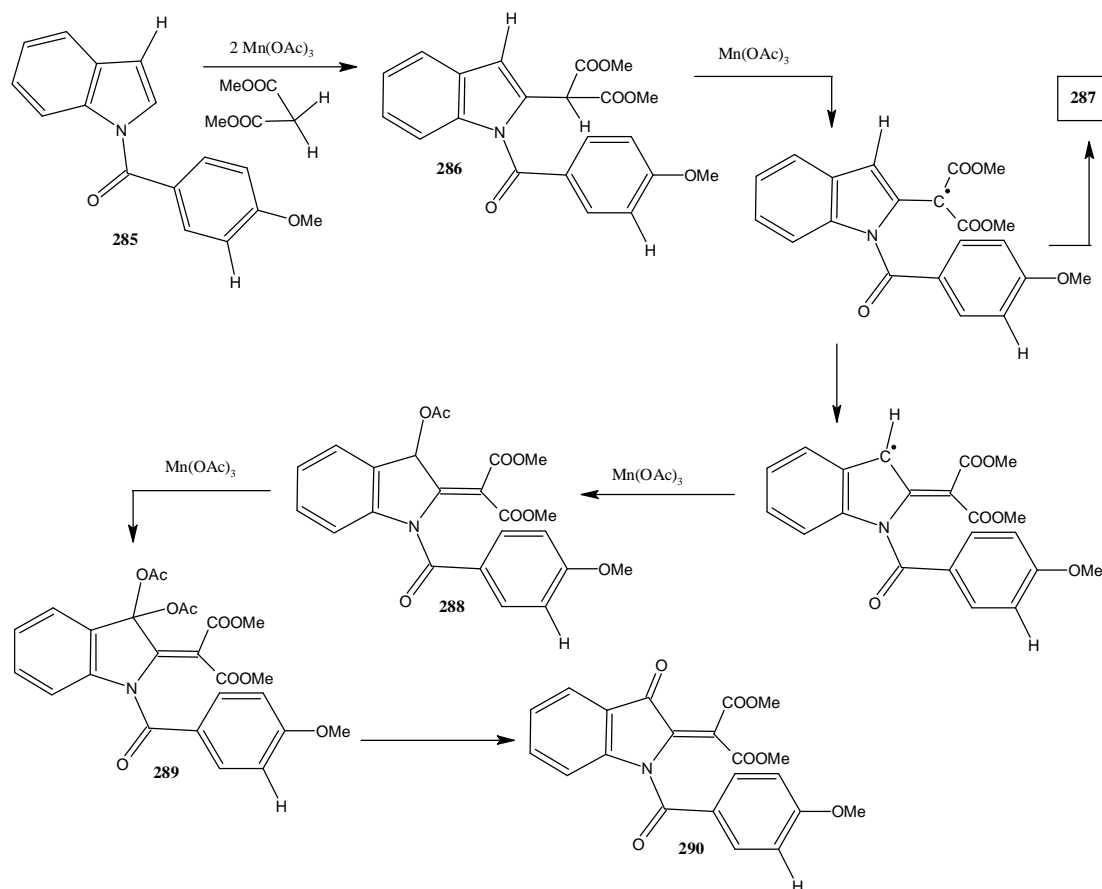


Först utfördes en intermolekylär homolytisk aromatisk substitution av en malonylradikal till indolens **285** 2-ställning. Sedan utfördes en intramolekylär homolytisk aromatisk substitution av förening **286**. 1-Bensoylindolens 3-substituent (R_1) var antingen en metoxikarbonyl- eller en cyanogrupp. Bensenringen var substituerad i *meta*- eller *para*-ställning med grupper som saknade mesomert elektronattraherande egenskaper (till exempel OMe, halogen, Me, Ph). Det bästa utbytet, 84%, erhöles med prekursor 1-(*m*-brombensoyl)-3-metoxikarbonylindol. Steriska hinder mellan den tertiära malonylradikalen och *meta*-substituenten R_3 ledde till att den andra cykliserings-oxidationssekvensen skedde regioselektivt för *m*-substituerade 1-bensoylindoler.

Också reaktioner mellan *m*-substituerade 3-bensoylindoler och dimetylmalonat för att bilda benzo[b]karbazoler skedde regioselektivt med nöjaktiga till goda utbyten.

Intressant är även att notera att då reaktionen i schema 74 utfördes med 1-(*p*-metoxibensoyl)indol ($R_1=R_3=H$, $R_2=OMe$) erhöles endast 5% av isokinolinen **287** och 37% av förening **290** (schema 75)¹¹⁹. Utan en 3-metoxikarbonyl eller 3-cyanosubstituent på indolringen tävlade oxidation av indolringen effektivt med cyklisering till bensenringen.

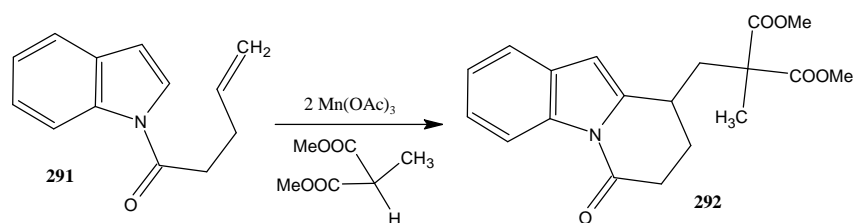
Schema 75



I samma artikel syntetiseras även furo[3,2-b]indoler under Mn(OAc)₃-mediering med nöjaktiga utbyten. Cykliseringssteget är i detta fall elektrofilt.

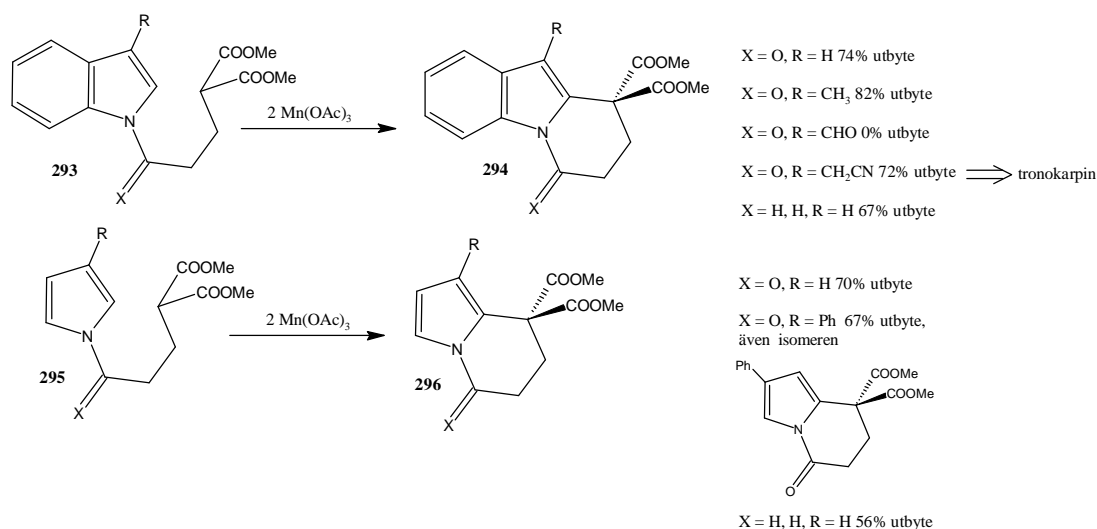
Byers utförde tre tandemreaktioner med 1- eller 3-(ω -alkenoyl)indoler och 2-metyldimetylmalonat. Cykliseringen med det bästa utbytet, 63%, avbildas nedan (schema 76)¹¹⁶.

Schema 76



En mycket omfattande studie av $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -medierad syntes av [1,2-*a*]pyrroler respektive –indoler gjordes av Kerr i 2006. En syntes av tetracykliska kärnan till *Tabernaemontana corymbosa* alkaloiden tronokarpin beskrevs även¹²⁰. Några cykliseringsexempel ges i schema 77 nedan.

Schema 77



9,9-Dimetoxikarbonyl-10-metyl-6-oxo-7,8-dihydropyrido[1,2-*a*]indol (**294**, X = O, R = CH_3) bildades med det bästa utbytet. Däremot föll prekursor 3-formyl-1-(1-oxo-4,4-dimetoxikarbonylbutyl)indol (**293**, X = O, R = CHO) sönder under reaktionsbetingelserna. 3-Fenyl-1-(1-oxo-4,4-dimetoxikarbonylbutyl)pyrrol (**295**, X = O, R = Ph), som hade möjlighet att cykliseras till antingen 2- eller 5-ställningen på pyrrolen, bildade regioisomererna i ett sammanlagt utbyte på 67%. Förening **296** (X = O, R = Ph) utgjorde cirka två tredjedelar av produktutbytet enligt NMR.

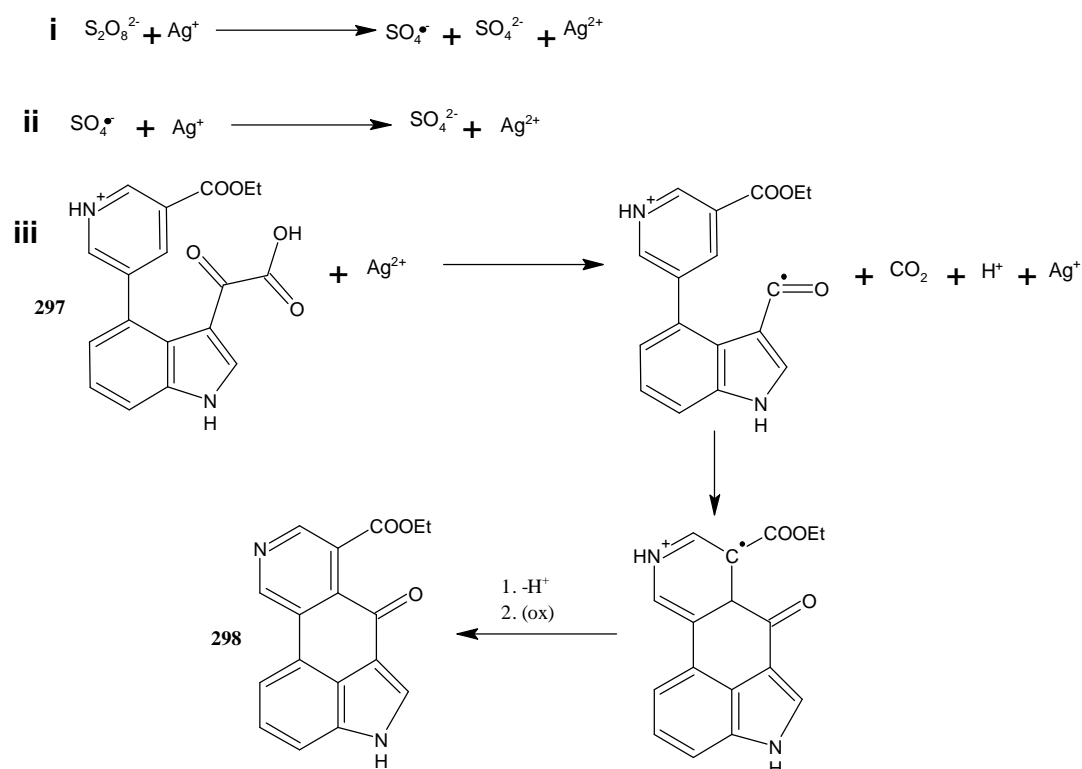
Reduktion av 10-cyanometyl-9,9-dimetoxikarbonyl-6-oxo-7,8-dihydropyrido[1,2-*a*]indol (**294**, X = O, R = CH_2CN) med Raney nickel ledde till ett tryptaminderivat som cykliserades spontant. Den bildade tetracykeln kunde överföras till tronokarpin.

De i arbetet cykliserade indolinerna oxiderades till [1,2-*a*]indoler. Reaktionerna krävde därför fem ekvivalenter $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.

6.4. Silver(I)-joner som mediatorer i en cyklisering av en α -ketokarboxylsyraprekursor

Minisci och medarbetare har visat att Ag^{2+} , som bildats *in situ* genom oxidation av Ag^+ med persulfat, kan mediera oxidativ dekarboxylering av α -ketokarboxylsyror. Acylradikalen som bildats har sedan adderats till pyridinringens α - eller γ -ställning¹²¹. Doll har utfört en intramolekylär version av denna tandem dekarboxylerings-additionsreaktionen vid syntes av indolo[4,3-*gh*]kinolinen **298**¹²². Syntesen presenteras i schema 78 nedan.

Schema 78



Dekarboxyleringen kunde enligt Minisci ske via en innerskalreaktion där Ag^{2+} adderas till ketokarboxylatjonen före dekarboxyleringen. Omaromatisering till **298** skedde enligt Minisci genom avspaltning av en proton varefter enelektronoxidation skedde med antingen $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ eller Ag^{2+} .

Cyklisering skedde regioselektivt till pyridinringens 4-ställning. Doll nämner att

mjuka radikaler som acylradikalen föredrar att addera till 4-ställningen av 3-substituerade pyridiner. Denna regioselektivitet noteras även av Bennasar (sida 89)¹⁰¹. Solvatisering kunde även ha stabiliserat övergångstillståndet som ledde till **298**.

Prekursorn (som protoneras) och 0,19 ekvivalenter AgNO_3 löstes i en 10:6:3 ml lösning av vatten, ättiksyra och trifluorättiksyra och 30 ml diklormetan tillsattes. Under kraftig omrörning tilldroppades sedan 1,22 ekvivalenter $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, varefter två-faslösningen rördes om i ytterligare en timme. Även om tetracykeln **298** överfördes från vattenlösningen till diklormetanskiktet under syntesen krävdes neutralisering av två-faslösningsmedlet med 25% NH_3 och omfattande extraktion med kloroform för att erhålla **298** i ett utbyte på 46%.

6.5. Samarium(II)jodid som mediator i cykliseringar av aldehydprekursorer

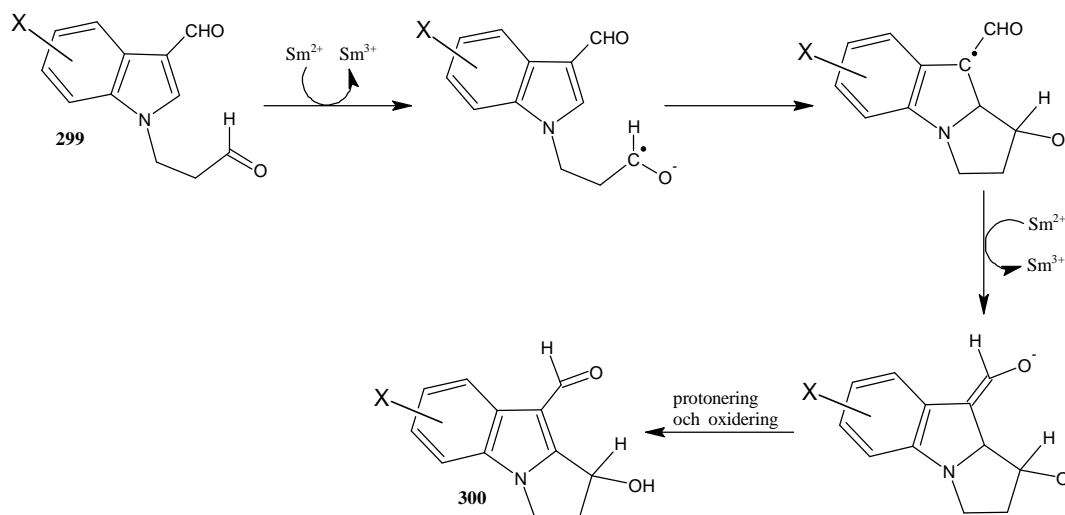
Samarium(II)jodid, SmI_2 , är ett kraftigt reduktionsmedel, som kan delta i både en- och tvåelektronreduktioner. Bland annat karbonylföreningar kan reduceras till ketylradikalanjoner. Kopplingsreaktioner av ketylradikalanjoner till alkener är bland de mest utforskade SmI_2 -medierade reaktionerna¹²³. Som lösningsmedel används ofta THF. Tillsats av hexametylfosforamid (HMPA) ökar ofta på reaktionshastigheten vid ketylkoppling¹²⁴. Då 4 HMPA molekyler komplexeras med Sm(II) ökar oxidationspotentialen med 0,72 V¹²⁵.

Samarium(II)jodid bildas ofta *in situ* från samarium metal och 1,2-dijodetan i THF. En blå lösning erhålls. *In situ* syntes av SmI_2 utfördes även som en del av Jim-Min Fang och sammarbetares intramolekylära kopplingsreaktion, som ledde till 2,3-dihydro-9-formyl-1-hydroxi-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol **300** (schema 79)¹²⁶. Efter reaktionen mellan 2,4 ekvivalenter samarium och 2 ekvivalenter 1,2-dijodetan vid rumstemperatur i THF under argon i en timme tillsattes 8 ekvivalenter HMPA kylades lösningen till 0 °C och indolprekursorn **299** tilldroppades under en halv timme. Lösningen omrördes och tilläts nå rumstemperatur under cirka en timme. Luft tilläts tränga in i systemet och dietyleter tillsattes för att erhålla produkten.

Mekanismen som anges i schema 79 nedan visar inte samarium(II)jodidens egentliga roll som reduktionsmedel. Sm(II) kunde delta i en innerskalreaktion med karbonylsyret. Då kunde $\text{SmI}_2(\text{HMPA})_x$ komplexet steriskt hindra den direkta reduktionen av ketylradikalen eller homokopplingen som skulle leda till en pinakol¹²⁷. Alternativt kunde det vara fråga om ett ytterskalelektrontransfer¹²⁵.

Substituenten X för föreningarna nedan var antingen H, 5-OMe eller 7-Et. Utbytena varierade mellan 64% och 78%.

Schema 79



6.6. Tosylradikaler och bensensulfonylradikaler som mediatorer i cykliseringar av alken- och alkynprekursorer

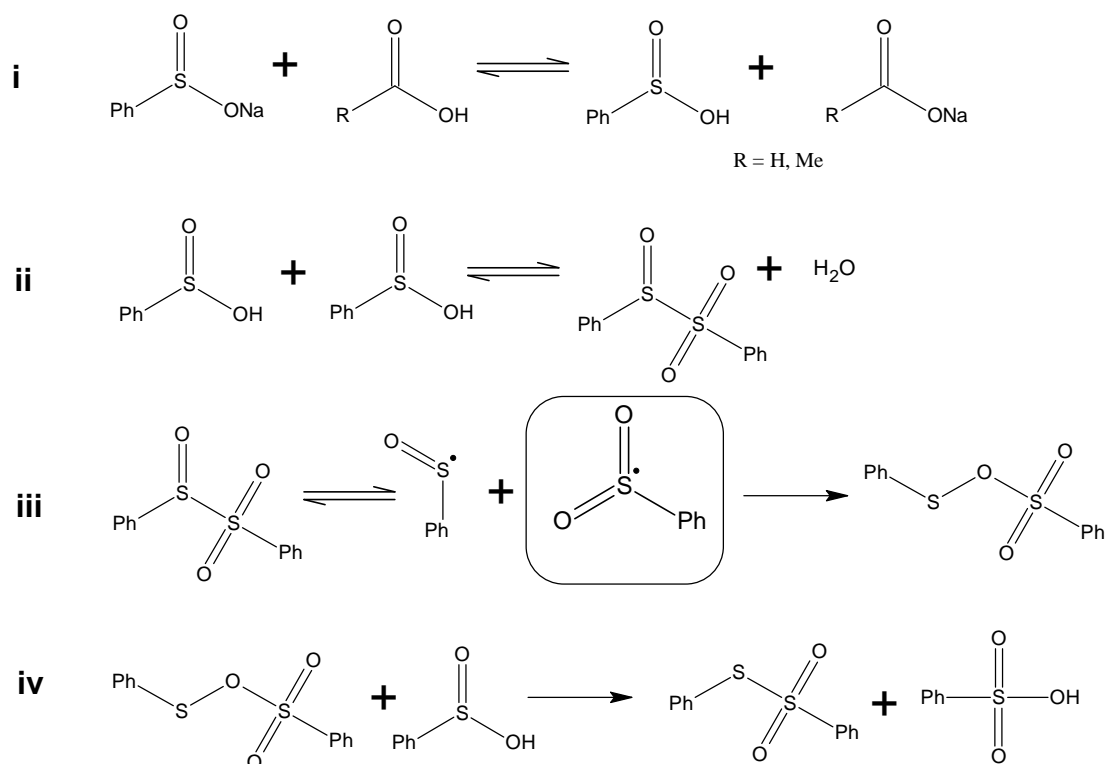
6.6.1. Natriumarensulfinater och koppar(II)acetat i myr- eller ättiksyra

Chuang och medarbetare har använt kombinationen av en natriumarensulfinat och koppar(II)acetat i ättiksyra eller myrsyra för att utföra radikalcykliseringar till både pyrroler och indoler. Tosyl- eller bensensulfonylradikalen adderas till en dubbelbindning på en alkenyl- eller allylalkylsulfonsidokedja av heteroarenen varpå alkylradikalen, som bildas, adderas intramolekylärt till det aromatiska systemet. Koppar(II)acetat, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, oxiderar sedan den bildade dihydropyrrolyl- eller

dihydroindolylradikalen^{128, 129, 130}.

Chuang använde 10 ekvivalenter natriumtoluensulfonat eller natriumbensensulfonat i 80% ättiksyra eller myrsyra för att bilda arensulfonylradikalen. Denna bildas i schema 80 i steg iii. Också 2 ekvivalenter Cu(OAc)₂ och indol- eller pyrrolprekursorn tillfördes vid reaktionsstarten. Reaktionstider vid 90 ° C varierade allt mellan 2 och 48 timmar. Då natriumarensulfonaten tillförs i överskott bildas även arylarentiosulfonat och arysulfonsyra i steg iv av schema 80¹³¹.

Schema 80

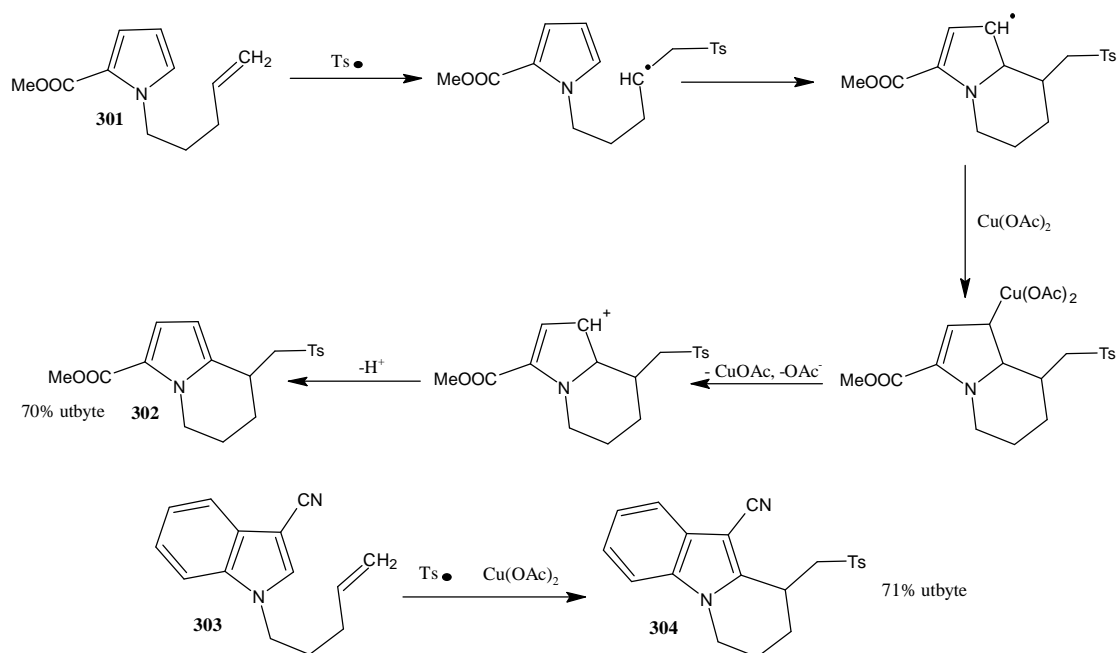


Med undantag av radikaler som trityl- troyl- och pyrylradikalerna vilka bildar stabila katjoner oxiderar koppar(II)acetat radikaler via alkylkoppar(III)intermediärer. Då intermediären faller sönder bildas antingen en karbokation, som förlorar en β-proton för att bilda en alken, eller så sker elektronöverföringen och β-proton förlusten synkront och endast alkenen isoleras. Primära och sekundära radikaler oxideras enligt den sistnämnda mekanismen. Dihydropyrrolyl- och dihydroindolylradikaler och andra radikaler som oxideras lätt bildar karbokationer^{132, 133}. Mekanismen för oxidation av

en dihydropyrrolylradikal visas i samband med presentationen av en av Chuangs cykliseringar i schema 81 nedan.

Som prekursorer har Chuang använt både 1-(4-pentenyl)indoler och -pyrroler samt allylalkylsulfonindoler och -pyrroler. Cyklisering av de förstnämnda beskrivs i ett arbete från 1995¹²⁸. Cykliseringarna i schema 81 utfördes under de ovan beskrivna reaktionsförhållandena med ättiksyra som lösningsmedel och natriumtoluensulfonat som mediator.

Schema 81

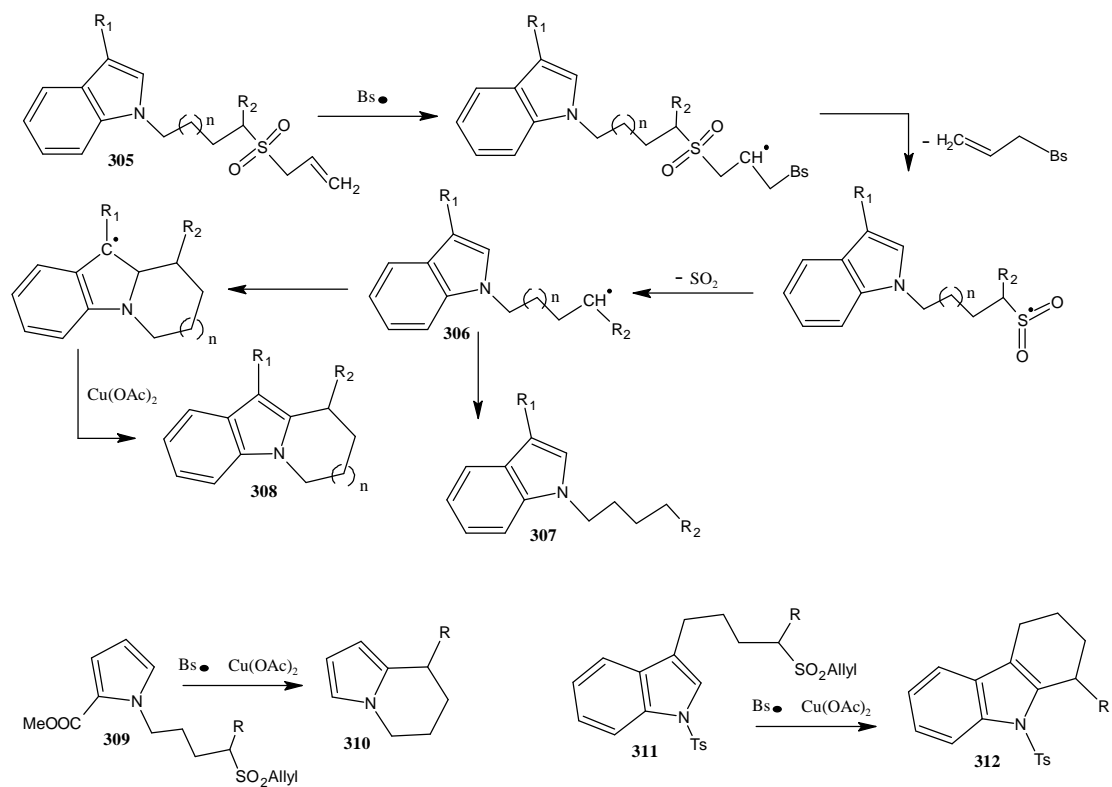


Reaktionerna kunde även utföras under sonikering (160 W/cm^2 , 5°C) vilket minskade reaktionstiden. I vissa fall minskade även produktutbytet. Utan oxidationsmedlet $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ var reaktionstiderna betydligt längre och utbytena av tetrahydropyrido[1,2-a]indol och -pyrrol lägre.

Allylalkylsulfonindoler och -pyrroler kan användas som prekursorer för alkylradikaler som sedan cykliseras till indolen eller pyrrolen^{129, 130}. Mekanismen som presenteras för förening **305** i schema 82 nedan föreslogs av Chuang i 1999¹³⁰. Natriumbensensulfonat användes som mediator och både myrsyra och ättiksyra användes som lösningsmedel. Cyklisering som ger tetrahydroindolen **310** och

tetrahydrokarbazolen **312** presenteras likaså.

Schema 82



Sjutton försök utfördes där förening **305** fungerade som prekursor. Några utvalda försök visas i tabell 23 nedan¹³⁰. Också exempel på cykliseringar av föreningarna **309** och **310** presenteras.

Tabell 23, utbyten på cykliseringsprodukter som avbildas i schema 82

Ansats	Prekursor	Lösningsmedel	Tid (h)	Produkt	Utbyte
1	305 , R ₁ = COMe, R ₂ = CO ₂ Et, n = 1	ättiksyra	24	308	73%
2	305 , R ₁ = COMe, R ₂ = CO ₂ Et, n = 1	myrsyra	3	308	94%
3	305 , R ₁ = CN, R ₂ = SO ₂ Ph, n = 1	ättiksyra	24	308	77%
4	305 , R ₁ = CN, R ₂ = SO ₂ Ph, n = 1	myrsyra	3	308	86%
5	305 , R ₁ = COMe, R ₂ = H, n = 1	ättiksyra	33 *	308	45%
6	305 , R ₁ = COMe, R ₂ = H, n = 1	myrsyra	4	308	25%
7	305 , R ₁ = CO ₂ Me, R ₂ = CO ₂ Et, n = 0	myrsyra	3	308	52%
8	305 , R ₁ = CO ₂ Me, R ₂ = CO ₂ Et, n = 2	myrsyra	4	308	42%
9	309 , R = SO ₂ Ph	myrsyra	2	310	79%
10	311 , R = CO ₂ Et	myrsyra	6 *	312	71%

*En extra 10 ekv. NaBs och 2 ekv. Cu(OAc)₂ tillsattes efter 24 timmar.

♣ En extra 10 ekv. NaBs och 2 ekv. Cu(OAc)₂ tillsattes efter 4 timmar.

Det bästa utbyte på tetrahydropyrido[1,2-a]indolen **308** (n = 1) var 94% (ansats 2). Substituenterna var då R₁ = COMe och R₂ = CO₂Et. Endast de elektronattraherande metoxikarbonyl-, acetyl- och cyanogrupperna användes som R₁-substituent. Substituenten R₂ påverkade stabiliteten på alkylradikalen **306**. Substitution av allylalkylsulfonkedjan med en etoxikarbonyl- eller en fenylsulfonylgrupp gav betydligt högre utbyten på förening **308** än då R₂ = H.

Generellt erhöles bättre utbyten med myrsyra än med ättiksyra under kortare reaktionstider troligtvis då myrsyrans högre syrastyrka jämfört med ättiksyra drev reaktionen i steg i., schema 80, till höger.

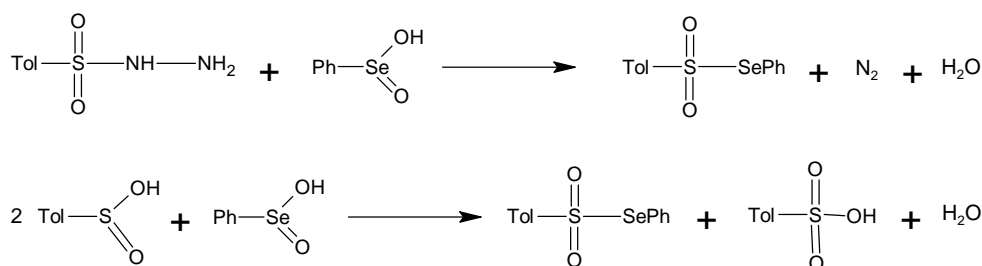
6-*Exo-trig* cyklisering ($n = 1$) gav de bästa utbytena. Vid 7-*exo-trig* cyklisering bildades även reduktionsprodukten **307**.

6.6.2 *Se*-fenyl-*p*-toluenselenosulfonat

Tosylradikaler, som ovan bildades från natriumtoluensulfinat under uppvärmning med myr- eller ättiksyra, kan även bildas från *Se*-fenyl-*p*-toluenselenosulfonat, TsSePh.

TsSePh kan lätt syntetiseras via oxidation av toluensulfinsyra eller toluensulfonylhydrazid med bensenseleninsyra och är stabil vid uppbevaring i kylskåp (schema 83) ^{134, 135, 136}.

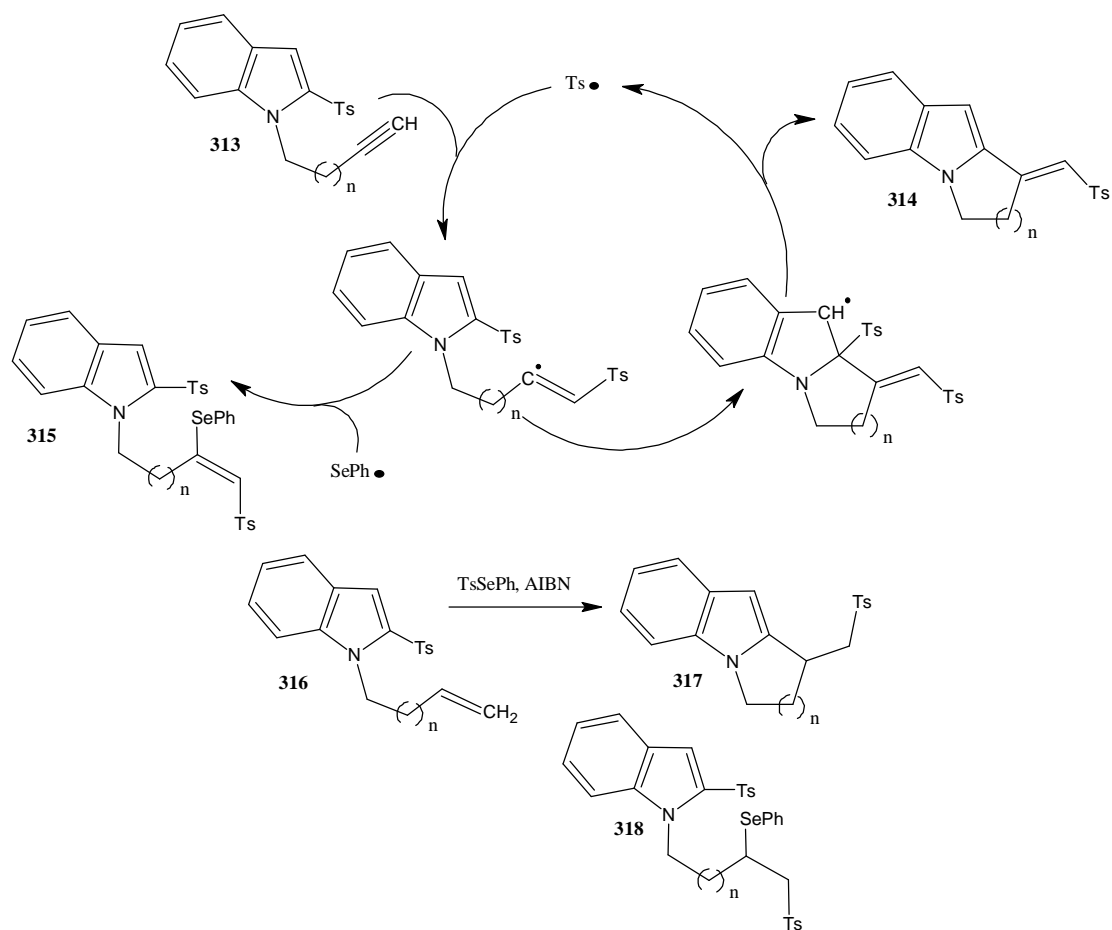
Schema 83



Under antingen bestrålning eller uppvärmning faller TsSePh sönder till tosyl- och fenylselenylradikaler. Sönderfallshastigheten kan ökas med AIBN under uppvärmning ¹³⁷.

Förutom *ipso*-substitutioner med Bu_3SnH och AIBN, som diskuteras från och med sida 66, har Caddick även använt reagensparet TsSePh och AIBN för att syntetisera [1,2-*a*]indoler via radikal *ipso*-substitution av tosylgrupper ^{138, 139}. Mekanismen som Caddick föreslår presenteras för alkynen **313** i schema 84 nedan. Också alkener ger cykliserade produkter.

Schema 84



Cykliserade produkter erhöles med 0,25 ekvivalenter $TsSePh$ och 0,1 ekvivalenter AIBN, vilket ger stöd till mekanismen ovan. Dock erhöles de optimerade utbytena med en ekvivalent AIBN. Prekursorn löstes i återloppskokande bensen och $TsSePh$ och AIBN tillfördes med transportnål varefter lösningen återloppskokades i 6 timmar. De bästa utbytena för föreningarna **317** erhöles då ännu en portion $TsSePh$ (cirka 0,1 ekvivalenter) och AIBN tillsattes efter 6 timmar och återloppskokning fortsattes i 6 timmar till. Utbytena av föreningarna **314** och **317** där $n = 1$ och 2 låg mellan 64% och 84%. Då $n = 3$ bildades endast selenosulfonerade produkterna **315** respektive **318**. Om $TsSePh$ ökades till 1 ekvivalent kunde selenosulfonering optimeras. Detta gjordes för precursorerna **313** ($n = 2$ och 3) och **316** ($n = 3$). 1-Allyl-2-tosylindol och 1-propargyl-2-tosylindol reagerade inte under reaktionsbetingelserna.

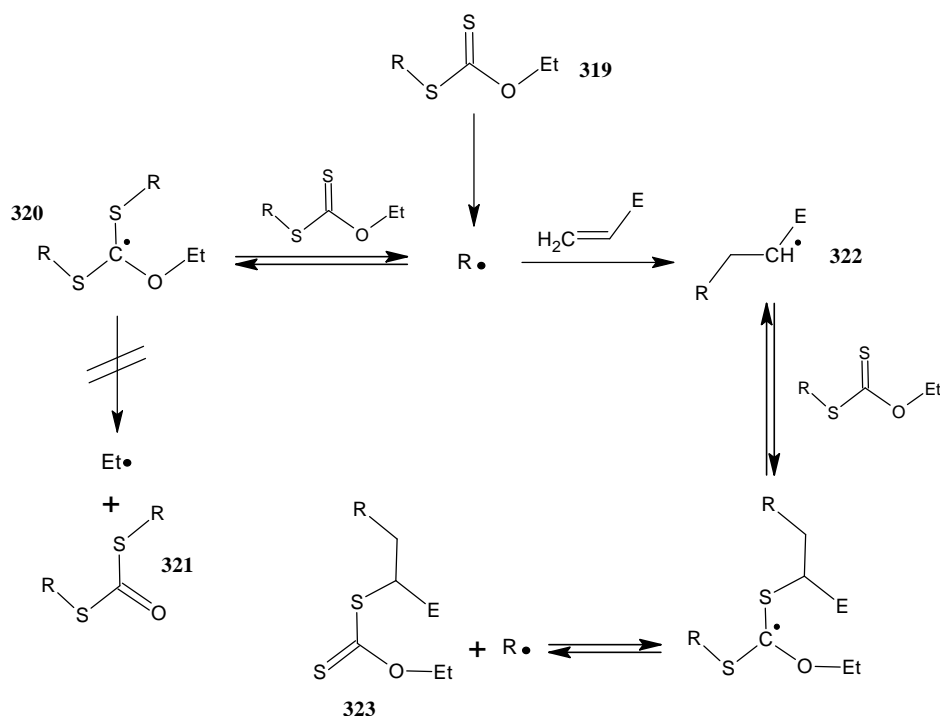
De ovan erhållna utbytena av [1,2-a]indoler är jämförbara med utbytena som Caddick tidigare erhöles med Bu_3SnH /alkyljodidmetoden. Dock bildades inga

tetrahydroazepino[1,2-a]indoler med TsSePh. Att produkten har en tosylgrupp är en möjlig fördel.

6.7. Xanthater som radikalprekursorer

O-metyl- eller *O*-etyl-*S*-alkylxanthater har en labil kol-svavelbindning som bryts under kemisk eller fotokemisk initiering. Alkylradikalen $R\cdot$ kan sedan adderas till en ny xanthatmolekyl eller alternativt till en kol-kol π -bindning. Sönderfall av addukten **320** till en *S,S*-dithiokarbonat **321** och en metyl- eller en etylradikal kommer inte att ske så länge $R\cdot$ är stabilare än $Et\cdot$ eller $Me\cdot$. Således har $R\cdot$ en lång effektiv livstid som tillåter addition även till oaktiverade π -bindningar. Addukten **322** får gärna vara mindre stabil än $R\cdot$ så att den nya xanthaten **323** lätt bildas och kedjereaktionen hålls igång (schema 85) ¹⁴⁰.

Schema 85



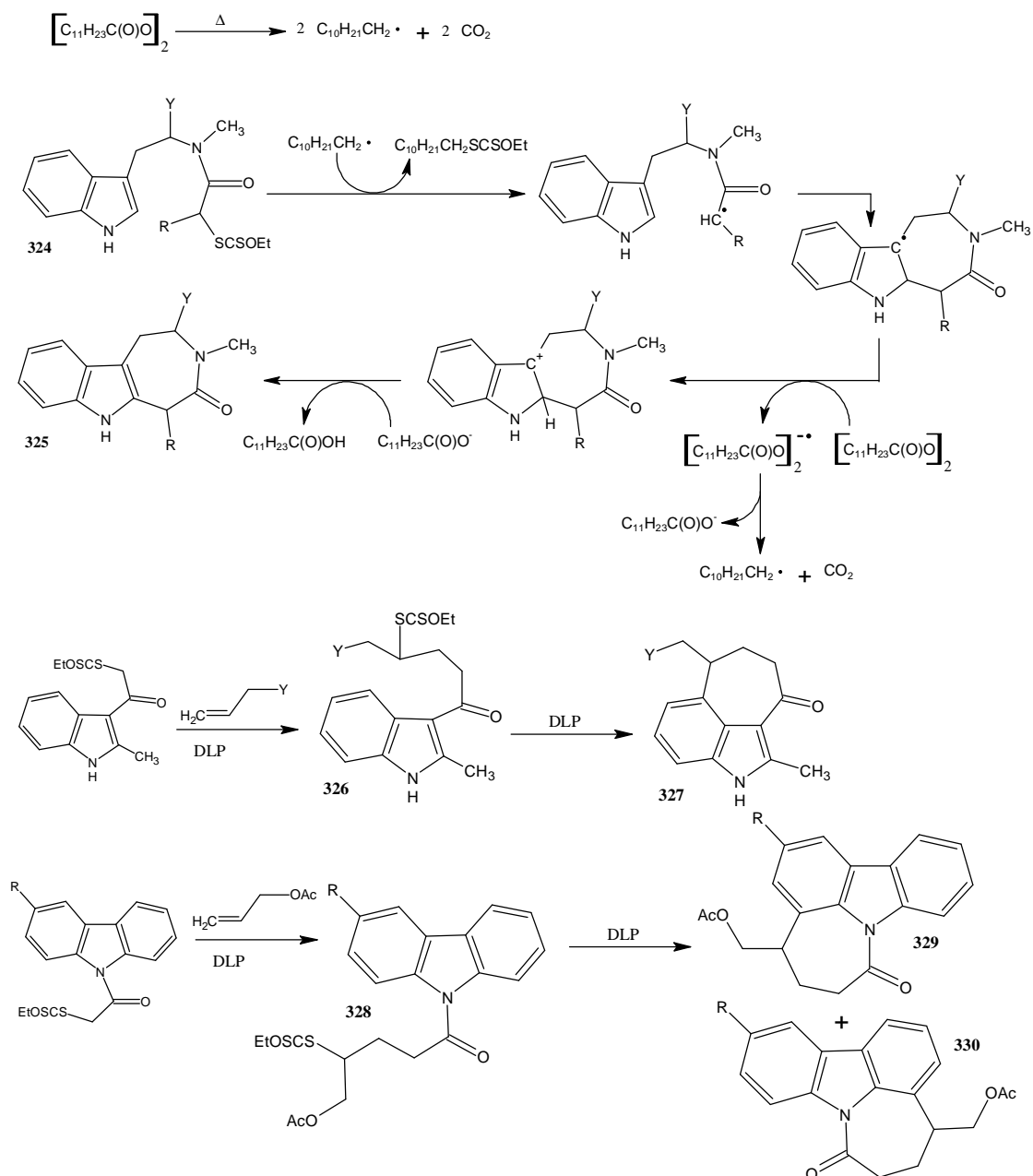
Produkten i den intramolekylära radikaladditionen ovan är även en xantat som efter ny initiering kan adderas till en π -bindning. *O*-etyl-*S*-alkylxanthaters radikalkemi har använts av Zard och medarbetare både för syntes av vissa indol- och karbazolcykliseringsprekursorer såväl som till själva cykliseringssteget ¹⁴¹. Ifall att

cykliseringsprekursorer har bildats med hjälp av xantaters radikalkemi presenteras förutom cykliseringen också bildning av prekursorer i schema 86 nedan.

För cykliseringarna i schema 86 har Zard använt dilauroylperoxid (DLP) som initiator. DLP sönderfaller till 2 undekylradikaler efter dekarboxylering av de intermediära karboxiradikalerna. Till den intermolekylära additionen användes mellan 0,1 och 0,2 ekvivalenter DLP. För själva cykliseringsreaktionen där DLP även fungerade som oxidationsmedel krävdes 1,1 till 1,3 ekvivalenter. En möjlig mekanism för oxidation med DLP har framförts av Miranda och medarbetare ¹⁰⁹. I schema 86 presenteras mekanismen tillämpad på oxidation av 3-methyl-4-oxo-2,3,4,5,5a,6-hexahydroazepino[4,5-*b*]indol-10b(1*H*)-ylradikalen.

Cykliseringarna utfördes antingen genom tillsatts av DLP i 1,2-diklorethan droppvis till en degasad, återloppskokande lösning av xantatprekursorer i 1,2-diklorethan under 1 till 2 timmar eller så tillsattes fast DLP portionsvis till en återloppskokande lösning av xantatprekursorer i 1,2-diklorethan under 15 timmar.

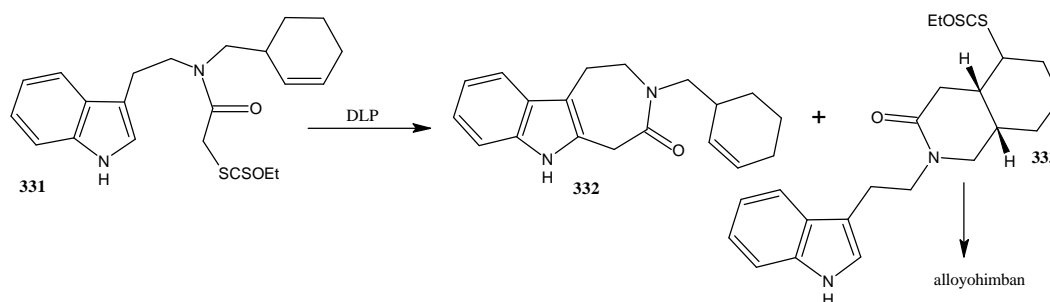
Schema 86



Det bästa utbytet, 54%, på förening **327** erhålls då $Y = OAc$. Liknande utbyten erhöles med cyano- och ftalimidsubstituenterna. Också karbazolen **328** som är osubstituerad i 3-ställningen cykliserades med ett 60% utbyte. Vid substitution i 3-ställning ($R = SMe$ eller SO_2Me) erhöles goda kombinerade utbyten av **329** och **330** men cykliseringen saknade regioselektivitet. 2-Indolyletylaminen **324** cykliserades till **325** med ett utbyte på 54% då $R = Me$ och $Y = H$.

I en alloyohimbansyntes utgick Zard även från en 2-indolyletylamin ¹⁴². Då första cykliseringssteget krävde addition av 2-oxoalkylradikalen till en cyklohexenring användes DLP endast till initiering (0,2 ekvivalenter). Trots det isolerades även 22% av förening **332** (schema 87).

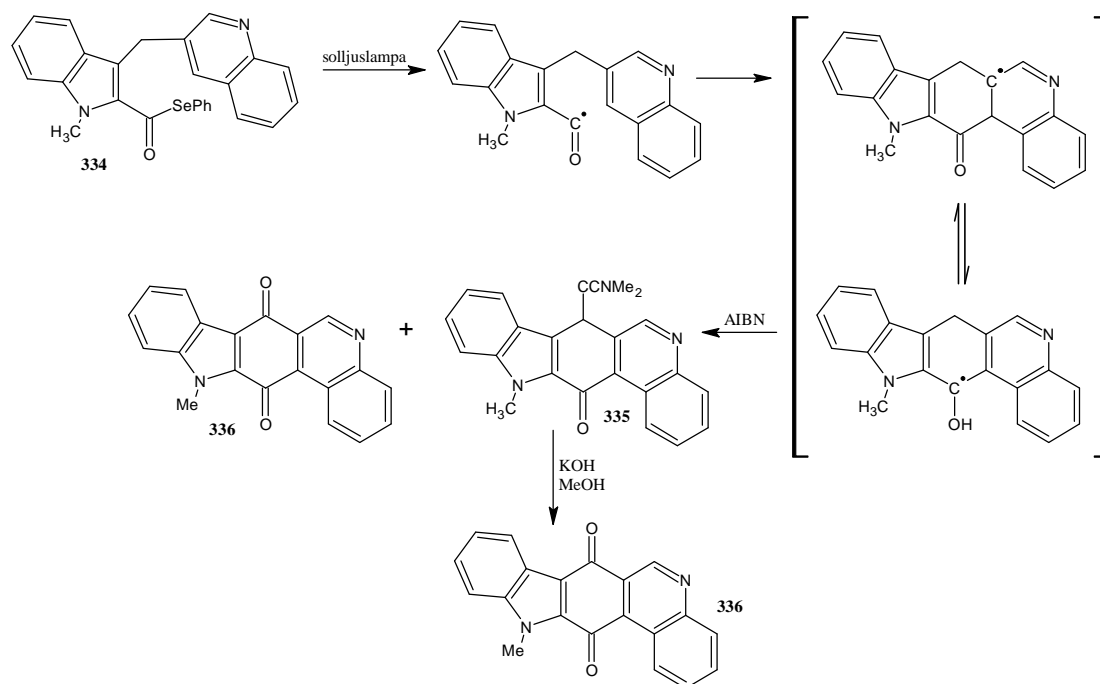
Schema 87



6.7. En fenylselenokarbonylprekursor som faller sönder utan mediering

2-Fenylselenokarbonyl-3-(3-kinolylmetyl)-1-metyllindol vars framgångsrika cyklisering med TTMSS och AIBN beskrivs på sida 96, har även cykliserats med enbart AIBN ⁹. Istället för att acylradikalen bildas med hjälp av TTMSS har den bildats via fotolys. AIBN deltar i oxidation och överoxidation (schema 88). Denna tillsätts till en återloppskokande bensenlösning av selenoestern **334** i 0,5 ekvivalents portioner med 1,5 timmars intervaller tills 4 ekvivalenter tillsatts över 12 timmar. Under hela reaktionen bestrålas lösningen med en 300 W solljuslampa. Enligt ¹H NMR erhöles en 1:1 blandning av **335** och **336**. Lösningsmedlet avlägsnas och produktblandningen behandlades med KOH i metanol i 8 timmar. Rening gav produkten **336** med ett utbyte på 75%.

Schema 88



7. Sammanfattning

Mediator	Använda prekursorer	Bildning av reaktantradikalen	Släckning av cykliserade produkten
Bu ₃ SnH à Bu ₃ Sn·	Indoler och pyrroler med en abstraherbar I- eller Br-atom eller en SePh-grupp	S _H 2 med Bu ₃ Sn·	Reduktivt: en väteatom adderas (från Bu ₃ SnH) Oxidativt: en väteatom abstraheras (ofta m.h.a. AIBN)
Bu ₆ Sn ₂ à Bu ₃ Sn·	Indoler och pyrroler med en abstraherbar I-atom eller en SePh-grupp	S _H 2 med Bu ₃ Sn·	Oxidativt: en väteatom abstraheras (ofta m.h.a. Bu ₃ SnOO·)
TTMSS à (Me ₃ Si) ₃ Si·	Indoler och pyrroler med en abstraherbar I-atom eller en SePh-grupp	S _H 2 med (Me ₃ Si) ₃ Si·	Reduktivt: en väteatom adderas (från TTMSS) Oxidativt: en väteatom abstraheras (ofta m.h.a. AIBN)
Bu ₃ GeH à Bu ₃ Ge·	Indoler och pyrroler med en abstraherbar Br-atom eller en SePh-grupp	S _H 2 med Bu ₃ Ge·	Oxidativt: en väteatom abstraheras (ofta m.h.a. AIBN)
DMSO à Me· (Fentonreaktion)	1-(ω-jodalkyl)pyrroler och -indoler	S _H 2 med Me·	Oxidativt: enelektronoxidation med Fe ³⁺ varefter en proton avgår
DCP à Me·	1-(ω-jodalkyl)pyrroler och -indoler	S _H 2 med Me·	Oxidativt: en elektron avges till DCP varefter en proton avges till 2-fenyl-2-propanolat.
Et ₃ B à Et·	En dietyl-brom[2-(1-pyrrolyl)etyl]malonat	S _H 2 med Et·	Oxidativt: Et· abstarherar en väteatom. Alternativt luftoxidation.
Ni(II)(tmc)(ClO ₄ ⁻) à Ni(I)(tmc)(ClO ₄ ⁻) (elektroreduktion)	1-(ω-jodalkyl)pyrroler	Enelektronreduktion, avgång av jodidjon	Reduktivt: en väteatom adderas (från lösningsmedlet). Följs direkt av luftoxidation (-2H)
Mn(OAc) ₃	Pyrrolyl- och indolylmalonater	OAc· abstraherar en proton, enelektronoxidation med Mn ³⁺	Oxidativt: enelektronoxidation med Mn ³⁺ varefter en proton avgår
AgNO ₃ à Ag ²⁺ (oxidation med S ₂ O ₈ ²⁻)	En 3-indolyl-oxo-ättiksyra	En proton avgår, enelektronoxidation med Ag ²⁺ leder till oxidativ dekarboxylering	Oxidativt: en proton avgår varefter en elektron avges till S ₂ O ₈ ²⁻ eller Ag ²⁺
SmI ₂	3-formyl-1-(2-formyletyl)indoler	Enelektronreduktion med Sm ²⁺ bildar en ketylradikalanjon.	Reduktivt: enelektronreduktion med Sm ²⁺ . En dianjon bildas. Två protoner adderas. Luftoxidation (-2H)
Natriumtoluensulfonat à Ts· Natriumbensensulfonat à Bs· (reaktion med ättiksyra)	1-(ω-alkenyl)indoler eller allylalkylsulfonindoler	Radikaladdition (möjligtvis avgång av allylsulfonylbensen eller allylsulfonyltoluen och SO ₂)	Oxidativt: enelektronoxidation med Cu ²⁺ varefter en proton avgår
Se-fenyl- <i>p</i> -toluensulfonat à Ts·	1-(ω-alkenyl)- eller 1-(ω-alkynyl)-2-tosylindoler	Radikaladdition	Oxidativt: en tosylradikal avgår
	Xanthater	Sönderfall	Oxidativt: en elektron avges till DLP varefter en proton avges till laurat

8. Diskussion

I de senaste två decennierna har radikalcyklisering till och från pyrroler och indoler visat sig vara en användbar syntesmetod för både naturliga och syntetiska alkaloider. Speciellt Bu_3SnH har varit en mycket använd mediator i dessa cykliseringar. Dels beror detta på att utnyttjandet av Bu_3SnH har haft en längre utveckling än bruket av många av de andra mediatorerna, dels på att den visat sig kunna mediera en mångfald olika radikalsynteser med goda utbyten. Även oxidativa cykliseringar kunde utföras med detta hydridreagens vilket väckte uppmärksamhet och ledde till flera oxidativa radikalcykliseringar och mekanistiska studier. Reagenset Bu_6Sn_2 utvecklades specifikt för oxidativa cykliseringar.

På grund av tennföreningarnas toxicitet har dessa nya lättutförbara tributyltennhydridmedierade alkaloidsynteser inte kunnat utnyttjas av farmaceutiska industrin. Detta sporrade säkert till utveckling av andra metoder för radikalcyklisering. Speciellt Chatgililoglu forskade i strukturella och kemiska egenskaper av silylradikaler¹⁴³ och Bennasar jämförde radikalmediatorerna Bu_3SnH , Bu_6Sn_2 och TTMSS i flera olika synteser med fenylselenylacylindoler^{65, 66, 68, 101}. Om olika produkter erhöles vid Bu_3SnH - och TTMSS-medierade reaktionerna kunde de förklaras på basen av skillnader i Sn-H och Si-H bindningsstyrkorna. Även om Bu_6Sn_2 var en överlägsen mediator i de flesta oxidativa cykliseringarna kunde en oxidativ cyklisering till en kinolinring, som misslyckats under Bu_6Sn_2 -mediering, utföras med 90% utbyte med TTMSS⁹. Föreningens potential som mediator borde inte underskattas. Det vore också väldigt intressant att se hur tetrakis(trimetylsilyl)silan medierar syntes av polycykliska indoler och -pyrroler. Reagenset har fungerat som en alternativ mediator till Bu_6Sn_2 i en camptothecin-syntes från 1998¹⁰⁴. Också Bu_3GeH kunde ersätta den toxiska Bu_3SnH som mediator men forskning kring detta dyrbara reagens har varit begränsat.

Förutom de grupp-IV-mediatorerna har även enelektronoxidanten $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ fått en del uppmärksamhet som mediator för oxidativa radikalcykliseringar. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ medierar bildning av malonylradikaler från malonater. De elektrofila malonylradikalerna adderas lätt till π -systemet av en elektronrik pyrrol- eller

indolring. Detta tillåter till exempel selektiv intermolekylär addition av dimetylmalonylradikal, från lättillgängligt dimetylmalonat, till 2-ställningen av en 1-bensoylindol. Produkten som bildades fungerade sedan som en prekursor i en radikalcyklisering till bensenringen ¹¹⁸.

Det kan antas att dicumylperoxid, som bildar metylradikaler vid sönderfall, kunde bli ett användbart reagens vid oxidativa radikalcykliseringar till pyrroler och indoler i framtiden. Ett arbete har publicerats där cykliseringar av 1-(ω -jodalkyl)indoler och -pyrroler, som även kunde medieras av Bu_3SnH , har utförts med dicumylperoxid ¹¹⁰. Utbytena i detta arbete var goda till ypperliga och reagenset kan hitta större användning. Noteras bör att en bromatom, som skulle ha reducerats under Bu_3SnH -mediering hölls intakt.

9. Akronymer

ACN	acetonitril
ACCN	azobis(cyklohexankarbonitril)
AIBMe	dimetyl-2,2'-azobisisobutyrat
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitril
AMBN	2,2'-azobis-(2-metylisobutyronitril)
BOC	butoxikarbonyl
DCP	dicumylperoxid
DLP	dilauroylperoxid
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
HMPA	hexametylfosforamid
MOM	metoximetyl
SEM	2-trimetylsilyletoximetyl
S _H 2	bimolekylär homolytisk substitution
S _{RN} 1	monomolekylär radikal nukleofil substitution
THF	tetrahydrofuran
TTMSS	tris(trimetylsilyl)silan

10. Referenser

1. S. M. Allin, W. R. S. Barton, W. R. Bowman och T. McInally, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 7887
2. S. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 13
3. D. R. Artis, I.-S. Cho, S. Jaime-Figueroa och J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 2456
4. M. A. Fagan och D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 6117
5. A. Fuerstner, K. Reinecke, H. Prinz och H. Waldmann, *ChemBioChem* 2004, **5**, 1575
6. A. Fuerstner, *Angew.Chem. Int. Ed.* 2003, **42**, 3582
7. D. L. Boger och R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**, 4796
8. L. H. Hurley, D. R. Needham-VanDevanter och C.-S. Lee. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA* 1998, **84**, 6412
9. M.- L. Bennasar, T. Roca och F. Ferrando, *Org. Lett.* 2006, **8**, 561
10. P. H. Bernardo, C. L. L. Chai, G. A. Heath, P. J. Mahon, G. D. Smith, P. Waring och B. A. Wilkes, *J. Med. Chem.* 2004, **47**, 4958 Nummer 10
11. J. W. Spatafora, G.-H. Sung, J.-M. Sung, N. L. Hywel-Jones och J. F. White, JR, *Mol. Ecol.*, 2007, **16**, 1701
12. J. E. Robbers, H. Otsuka och H. G. Floss, *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 1117
13. S. Chattopadhyay, U. Chattopadhyay, P. P. Mathur, K. S. Saini och S. Ghosal,

Planta Med. 1983, **49**, 252

14. S. Ghosal, R. Lochan, A. Yatendra Kumar och R. S. Srivastava,
Phytochemistry, 1985, **24**, 1825
15. T. C. T. Ho och K. Jones, *Tetrahedron* 1997, **53**, 8287
16. K. M. Witherup, R. W. Ransom, A. C. Graham, A. M. Bernard, M. J.
Salvatore, W. C. Lumma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger och S. L. Varga,
J. Am. Chem. Soc. 1995, **117**, 6682
17. R. A. Batey och D. A. Powell, *Chem. Commun.* 2001, 2362, Y. Öztürk, *Curr.*
Pharm. Design, 2001, **7**, 135
18. C. Escolano och K. Jones, *Tetrahedron* 2002, **58**, 1453
19. C. A. Leach, T. H. Brown, R. J. Ife, D. J. Keeling, S. M. Laing, M. E. Parsons,
C. A. Price och K. J. Wiggall, *J. Med. Chem.* 1992, **35**, 1845
20. <http://www.freepatentsonline.com/4988695.html>
21. J. H. Markgraf, A. A. Dowst, L. A. Hensley, C. E. Jakobsche, C. J. Kaltner, P.
J. Webb och P. W. Zimmerman, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 9102
22. P.-C. Kuo, L.-S. Shi, A. G. Damu, C.-R. Su, C.-H. Huang, C.-H. Ke, J.-B. Wu,
A.-J. Lin, K. F. Bastow, K.-H. Lee och T.-S. Wu, *J. Nat. Prod.* 2003, **66**, 1324
23. J. Bergman och L. Venemalm, *Pure & Appl. Chem.* 1994, **66**, 2331
24. D. C. C. Wong, W.-P. Fong, S.S. T. Lee, Y.-C. Kong, K.-F. Cheng och G.
Stone, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, **362**, 87
25. T. W. T. Leung, G. Cheng, C. H. Chui, S. K. W. Ho, F. Y. Lau, J. K. J. Tjong,
T. C. C. Poon, J. C. O. Tang, W. C. P. Tse, K. F. Cheng och Y. C. Kong,

Chemotherapy, 2000, **46**, 62

26. J. M. Pedersen, W. R. Bowman, M. R. J. Elsegood, A. J. Fletcher och P. J. Lovell, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10615
27. D. L. Moody, M. Dyba, T. Kosakowska-Cholody, N. I. Tarasova och C. J. Michejda, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2007, **17**, 2380
28. M. Stiberová, J. Sejbal, I. Bořek-Dohalská, D. Aimová, J. Poljaková, K. Forsterová, M. Rupertová, J. Wiesner, J. Hudeček, M. Wiessler och E. Frei, *Cancer Research*, 2004, **64**, 8374
29. V. Prakash och S. N. Timasheff, *Biochemistry*, 1991, **30**, 873
30. R.J. Sundberg och R.J. Cherney, *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 6028
31. J. Dybowski och E. Landrin, *C. R. Acad. Sci.* 1901, **133**, 748
32. A. Rho och S. D. Glick, *NeuroReport* 1998, **9**, 1283
33. A. Chatterjee, *Pure & Appl. Chem.* 1986, **58**, 685
34. M. Ramaiah, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 3541
35. P. Molina, M. Alajarín och A. Vidal, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 12127
36. R. ten Have och A. M. van Leusen, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 1913
37. H. McNab och R. G. Tyas, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8760
38. K. Teranishi, S. Hayashi, S. Nakatsuka och T. Goto, *Synthesis*, 1995, 506
39. C.-F. Li, H. Liu, J. Liao, Y.-J. Cao, X. P. Liu och W.-J. Xiao, *Org. Lett.* 2007, **9**, 1847

40. Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian och R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 9066
41. P. Yu, T. Wang, J. Li och J. M. Cook, *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 3173
42. L. N. Sobenina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov, A. V. Afonin, O. V. Petrova, V. N. Elokhina, K. A. Volkova, D.-S. D. Toryashinova och B. A. Trofimov, *Sulfur Lett.* 2002, **25**, 87
43. E. Cuevas-Yanez, J. M. Muchowski och R. Cruz-Almanza, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 1505
44. A. K. Mohanakrishnan, P. C. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**, 2659
45. G. A. Kraus och H. Kim, *Synth. Commun.* 1993, **23**, 55
46. Y. Yokoyama, H. Matsushima, M. Takashima, T. Suzuki och Y. Murakami, *Heterocycles* 1997, **46**, 133
47. W. R. Bowman, S. L. Krintel och M. B. Schilling, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 585
48. W. R. Bowman, E. Mann och J. Parr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 2991
49. F. Aldabbagh, W. R. Bowman och E. Mann, *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**, 7937
50. F. Aldabbagh, W. R. Bowman, E. Mann och A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron* 1999, **55**, 8111
51. J. E. Leibner och J. Jacobus, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 449
52. S. Caddick, K. Aboutayab och R. West, *Synlett*, 1993, 231

53. S. Caddick, K. Aboutayab, K. Jenkins och R. I. West, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 675
54. S. T. Hilton, T. C. T. Ho, G. Pljevaljcic, M. Schulte, K. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2001, 209
55. J. B. Bremner och W. Sengpracha, *Tetrahedron* 2005, **61**, 941
56. A. Fiumana och K. Jones, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 4209
57. A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, W. R. Bowman, E. Mann, J. M. D. Storey, *Angewandte Chemie, Int. Ed.*, 2004, **43**, 95
58. F. E. Ziegler och L. O. Jeroncic, *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 3479
59. W.R. Bowman, A. J. Fletcher, J. M. Pedersen, P. J. Lovell, M. R. J. Elsegood, E. H. López, V. McKee och G. B. S. Potts, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 191
60. A. L. J. Beckwith och J. M. D. Storey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* 1995, 977
61. R. O. C. Norman och J. M. Coxon, *Principles of Organic Synthesis*, Nelson Thornes, Cheltenham, 3. ed., 538
62. C. Walling, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 3887
63. Fluka Riedel-deHaën, *Laboratory Chemicals and Analytical Reagents*, 2005/2006, 188
64. A. P. Dobbs, K. Jones och K.T. Veal, *Tetrahedron* 1998, **54**, 2149
65. M.-L. Bennasar, T. Roca, R. Griera och J. Bosch, *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 7547

66. M.-L. Bennasar, T. Roca, R. Grier, M. Bassa och J. Bosch, *J. Org. Chem.* 2002, **67**, 6268
67. M.- L. Bennasar, T. Roca och F. Ferrando, *Org. Lett.* 2004, **6**, 759
68. M.- L. Bennasar, T. Roca och F. Ferrando, *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 5605
69. M.- L. Bennasar, T. Roca och F. Ferrando, *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 1746
70. F. Aldabbagh och W. R. Bowman, *Tetrahedron* 1999, **55**, 4109
71. S. M. Allin, W. R. S. Barton, W. R. Bowman och T. McNally, *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 4191
72. D. P. Curran, H. Yu, H. Liu, *Tetrahedron* 1994, **50**, 7343
73. D. Crich och J.-T. Hwang, *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 2765
74. L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, M. Pavón, E. Alva och J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 7153
75. L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, A. Alvarez-Garcia och J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 3035
76. J. B. Bremner och W. Sengpracha, *Tetrahedron* 2005, **61**, 5489
77. S. M. Allin, W. R. Bowman, R. Karim och S. S. Rahman, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 4306
78. A. P. Dobbs, K. Jones och K.T. Veal, *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**, 5379
79. W. R. Bowman, H. Heaney och B. M. Jordan, *Tetrahedron* 1991, **47**, 10119

80. Y. Antonio, E. De La Cruz, E. Galeazzi, A. Guzman, B. L. Bray, R. Greenhouse, L. J. Kurz, D. A. Lustig, M. L. Maddox och J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.* 1994, **72**, 15
81. J. Moody och C. L. Norton, *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 9051
82. J. Moody och C. L. Norton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1997, 2149
83. A. M. Rosa, A. M. Lobo, P. S. Branco, S. Prabhakar och A. M. D. L. Pereira, *Tetrahedron* 1997, **53**, 269
84. D. C. Harrowven, B. J. Sutton och S. Coulton, *Tetrahedron* 2002, **58**, 3387
85. S. Caddick, K. Aboutayab och R. West, *Synlett* 1993, 231
86. F. Aldabbagh och W. R. Bowman, *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**, 3793
87. F. Aldabbagh och W. R. Bowman, *Tetrahedron* 1999, **55**, 4109
88. S. Caddick, K. Aboutayab och R. I. West, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* 1995, 1353
89. S. Caddick, K. Aboutayab, K. Jenkins och R. I. West, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1996, 675
90. A. Fiumana och K. Jones, *Chem. Commun.*, 1999, 1761
91. A. P. Dobbs, K. Jones och K.T. Veal, *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 4857
92. O. Tsuge, T. Hatta och H. Tsuchiyama, *Chem. Lett.* 1998, 155
93. S. R. Flanagan, D. C. Harrowven, och M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* 2003, **44**, 1795

94. K. Jones, T. C. T. Ho och J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 6743
95. C. Escolano och K. Jones, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 8951
96. S. Caddick, K. Aboutayab och R. I. West, *J. Chem. Soc. , Chem. Commun.*, 1995, 1353
97. C.-C. Yang, H.-T. Chang, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 3100
98. W. R. Bowman, C. F. Bridge, M. O. Cloonan och D. C. Leach, *Synlett*, 2001, **6**, 765
99. W. R. Bowman, M. O. Cloonan, A. J. Fletcher och T. Stein, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 1460
100. L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, M. Pavón, Y. Romero och J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 10181
101. M.-L. Bennasar, T. Roca och F. Ferrando, *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 9077
102. C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.*, 1992, **25**, 188
103. B. Giese, B. Kopping och C. Chatgililoglu, *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 681
104. H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom och D. P. Curran, *Chem. Eur. J.*, 1998, **4**, 67
105. S. M. Allin, W. R. Bowman, M. R. J. Elsegood, V. McKee, R. Karim och S. S. Rahman, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 2689
106. C. Chatgililoglu och M. Ballestri, *Organometallics*, 1999, **18**, 2395

107. A. Studer och S. Amrein, *Synthesis*, 2002, 835
108. F. Minisci, E. Vismara och F. Fontana, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5224
109. M. A. Guerrero, R. Cruz-Almanza och L. D. Miranda, *Tetrahedron* 2003, **59**, 4953
110. M. Menez-Arzate, R. Martinez, R. Cruz-Almanza, J. M. Muchowski, Y. M. Osornio och L. D. Miranda, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4001
111. D. R. Artis, I.-S. Cho och J. M. Muchowski, *Can. J. Chem*, 1992, **70**, 1838
112. E. Baciocchi och E. Muraglia, *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 5015
113. S. Ozaki, S. Mitoh och H. Ohmori, *Chem. Pharm.Bull.*, 1996, **44**, 2020
114. B. B. Snider, *Chem. Rev.*, 1996, 339
115. C.-P. Chuang och S.-F. Wang, *Synth. Commun.*, 1994, **24**, 1493
116. J. H. Byers, J. A. Kosterlitz, P. L. Steinberg, *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie/Chemistry*, 2001, **4**, 471
117. C.-P. Chuang och S.-F. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 1283
118. C.-P. Chuang och S.-F. Wang, *Heterocycles*, 1997, **45**, 347
119. A.-I. Tsai, C.-H. Lin och C.-P. Chuang, *Heterocycles*, 2005, **65**, 2381
120. J. Magolan och M. A. Kerr, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4561
121. F. Fontana, F. Minisci, M. Claudia, N. Barbosa och E. Vismara, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2866

122. M. K.-H. Doll, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1372
123. G. A. Molander och C. R. Harris, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 307
124. K. Otsubo, J. Inanaga och M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 5763
125. M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs och R. A. Flowers, II, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 4429
126. Shu-Chen Lin, Fwu-Duo Yang, Jiann-Shyng Shiue, Shyh-Ming Yang och Jim-Min Fang, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 2909
127. Jiann-Shyng Shiue, Chun-Cheng Lin och Jim-Min Fang, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 335
128. C.-P. Chuang och S.-F. Wang, *Synlett*, 1995, 763
129. S.-F. Wang och C.-P. Chuang, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **43**, 7597
130. S.-F. Wang, C.-P. Chuang och W.-H. Lee, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 6109
131. C.-P. Chuang, *Synth. Commun.*, 1993, **23**, 2371
132. J. K. Kochi, A. Bemis och C. L. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**, 4616
133. J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.*, 1974, **4**, 351
134. R. A. Gancarz och J. L. Kice, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 4899
135. T. G. Back, S. Collins och M. V. Krishna, *Can. J. Chem.*, 1987, **65**, 38

136. T. G. Back, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 5263
137. T. G. Back och S. Collins, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 3249
138. S. Caddick, C. L. Shering och S. N. Wadman, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 6249
139. S. Caddick, C. L. Shering och S. N. Wadman, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 465
140. S. Z. Zard, *Angewandte Chemie, Int. Ed.*, 1997, **36**, 672
141. T. Kaoudi, B. Quiclet-Sire, S. Seguin och S. Z. Zard, *Angewandte Chemie, Int. Ed.*, 2000, **39**, 731
142. T. Kaoudi, L. D. Miranda och S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3125
143. C. Chatgililoglu, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 1229